

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 7 月 5 日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/47931 A1(51) 国際特許分類: C07D 487/14, A61K 31/519, 31/522,
31/5377, A61P 3/10 // (C07D 487/14, 233:58, 233:64,
239:58) (C07D 487/14, 233:58, 233:64, 239:26)

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/09160

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 22 日 (22.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

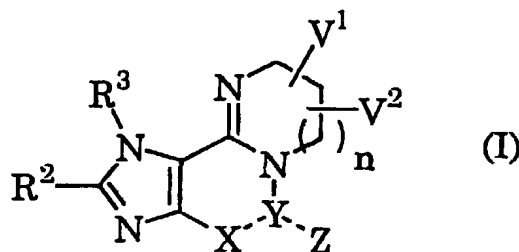
(30) 優先権データ:
特願平 11/366313
1999 年 12 月 24 日 (24.12.1999) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野 公久
(UENO, Kimihisa) [JP/JP]. 小川 暁 (OGAWA, Akira)
[JP/JP]. 太田 義久 (OHTA, Yoshihisa) [JP/JP]. 野本 裕二
(NOMOTO, Yuji) [JP/JP]. 高崎 浩太郎 (TAKASAKI,
Kotaro) [JP/JP]. 日下 英昭 (KUSAKA, Hideaki) [JP/JP].鈴木 千春 (SUZUKI, Chiharu) [JP/JP]. 中西 聡
(NAKANISHI, Satoshi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県
駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醗酵工業株式会社
医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 矢野 浩史 (YANO,
Hiroshi) [JP/GB]; ロンドン N31NH パラードレイン、
フィンチレイコート、フラット 10 London (GB).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED PURINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合プリン誘導体

(57) Abstract: Fused purine derivatives represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein X--Y--Z represents R¹N-C=O (wherein R¹ is hydrogen, lower alkyl, or the like) or N=C-W (wherein W is halogeno, an aromatic heterocyclic group, an aliphatic heterocyclic group, or the like); R² is hydrogen, lower alkyl, aralkyl, aryl, an aromatic heterocyclic group, an aliphatic heterocyclic group, or the like; R³ is hydrogen, lower alkyl, aralkyl, or the like; n is an integer of 0 to 3; V¹ is hydrogen, lower alkyl, aralkyl, aryl, or an aromatic heterocyclic group; and V² is substituted lower alkyl or an aromatic heterocyclic group, with the proviso that V² may represent lower alkyl, aralkyl, or aryl in, e.g., cases wherein V¹ is hydrogen, lower alkyl, aralkyl, or aryl; X--Y--Z is R^{1a}N-C=O (wherein R^{1a} is the same as defined for R¹, except substituted lower alkyl); and R² is substituted lower alkyl, aralkyl, or an aliphatic heterocyclic group.

[続葉有]

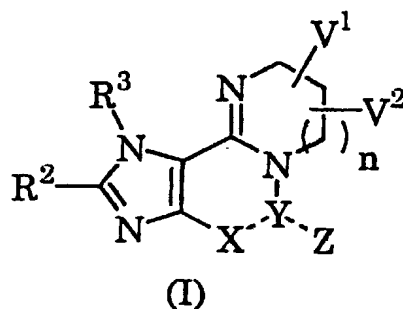


WO 01/47931 A1



(57) 要約:

式 (I)



式中、 $X \cdots Y \cdots Z$ は $R^1N-C=O$ (R^1 は水素、低級アルキル等を表す) 又は $N=C-W$ (W はハロゲン、芳香族複素環基、脂環式複素環基等を表す) を表し、 R^2 は水素原子、低級アルキル、アラルキル、アリアル、芳香族複素環基、脂環式複素環基等を表し、 R^3 は水素原子、低級アルキル、アラルキル等を表し、 n は0～3の整数を表し、 V^1 は水素原子、低級アルキル、アラルキル、アリアル又は芳香族複素環基を表し、 V^2 は置換低級アルキル又は芳香族複素環基を表し、 V^1 が水素原子、低級アルキル、アラルキル又はアリアルを表し、かつ $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^{1*}N-C=O$ (R^{1*} は R^1 の定義中、置換低級アルキル以外の基を表す) を表し、 R^2 が置換低級アルキル、アラルキル、脂環式複素環基を表すなどの場合には、 V^2 は低級アルキル、アラルキル又はアリアルを表してもよい) で表される縮合プリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

明 細 書

縮合プリン誘導体

技術分野

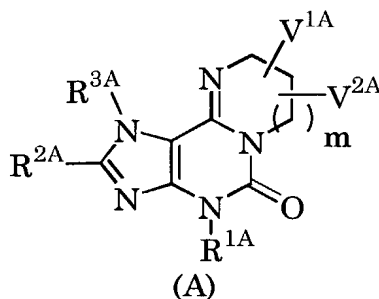
本発明は、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用および好適な血糖降下作用を有し、糖尿病治療剤として有用な縮合プリン誘導体に関する。

背景技術

糖尿病は、インスリンの分泌不足またはその標的細胞側の感受性低下などに基づく糖代謝を中心とした代謝異常に起因し、高血糖をきたすことが大きな特徴である。高血糖が長期間持続すると、血管障害を主要因として、網膜症、腎症、神経障害など、種々の臓器や神経に深刻な合併症が生じる。従って、糖尿病の治療では血糖値をコントロールして正常値に維持することが極めて重要であり、そのための手段が古くから研究されている。

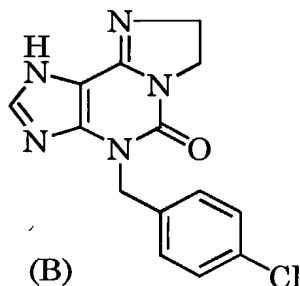
糖尿病のうち、発症が緩徐で生命維持に必ずしもインスリン治療を必要としない病型（インスリン非依存性糖尿病：NIDDM）では、運動療法と薬物の組み合わせにより血糖値をコントロールすることができる。薬物としては、経口血糖低下剤の一種であるインスリン分泌促進剤が臨床で広く用いられている。しかしながら、現在利用可能なインスリン分泌促進剤は、いずれも血糖値に非依存的にインスリン分泌を促進するため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こしたり、あるいは十分に血糖をコントロールできないという問題があり、必ずしも満足できるものではない。血糖値に応じてインスリン分泌を促進できる血糖低下剤が提供できれば、過量による低血糖の危険性を回避でき、糖尿病患者の血糖管理に極めて有用であることが期待される。

一方、縮合プリン誘導体としては、特開平3-204880号、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (*J. Med. Chem.*)、35巻、3578頁、1992年、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (*J. Med. Chem.*)、36巻、2508頁、1993年、国際公開WO98/15555号または国際公開WO00/57651号に、以下の化合物 (A) が利尿作用、弱い抗喘息作用、抗痴呆作用、気管支拡張作用、抗アレルギー作用、抗潰瘍作用または血糖降下作用を有することが開示されている。

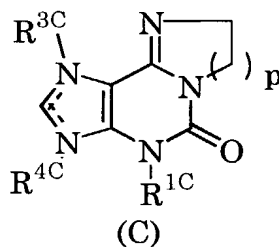


(式中、 R^{1A} は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 R^{2A} は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 R^{3A} は水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 V^{1A} および V^{2A} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 m は0～3の整数を表す)

ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (*J. Med. Chem.*)、23巻、1188頁、1980年には、以下の化合物 (B) が弱い気管支拡張作用を有することが開示されている。



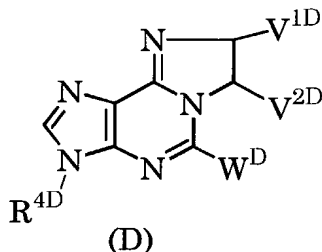
ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (*J. Med. Chem.*)、40巻、3248頁、1997年、特開平10-158267号には、以下の化合物 (C) が IV 型ホスホジエステラーゼ阻害作用 (気管支拡張作用) を示すことが開示されている。



(式中、 R^{1C} 、 R^{3C} および R^{4C} は同一または異なって水素原子あるいは低級アル

キルオキシまたはアシルで置換されていてもよいC₁～C₆のアルキルを表し、pは1～4の整数を表す)

また、EP公開公報390111号には、以下の化合物 (D) がアデノシン拮抗作用を有することが開示されている。



(式中、R^{4D}は水素原子、フェニルまたはβ-D-リボフラノシルを表し、W^Dは水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを表し、V^{1D}はアラルキルを表し、V^{2D}は水素原子またはフェニルを表し、V^{2D}がフェニルのとき、V^{1D}は炭素数1～6のアルキルを表してもよい)

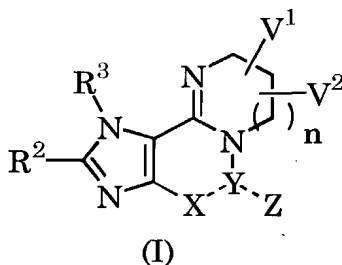
発明の開示

本発明の課題は、糖尿病や糖尿病の合併症の予防および／または治療に有用な医薬を提供することにある、より具体的には、血糖値に依存したインスリン分泌促進作用を有する医薬を提供することが本発明の課題である。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記の式 (I) で表される化合物がインスリン分泌促進作用を有しており、糖尿病治療剤の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、以下の (1) ～ (23) に関する。

(1) 式 (I)



{式中、X…Y…ZはR¹N—C=O (式中、R¹は水素原子、置換もしくは非置換の低

級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) または $N=C-W$ [式中、 W はハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する)、 $-OR^6$ (式中、 R^6 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)、 $-SR^{6a}$ (式中、 R^{6a} は前記 R^6 と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはシアノを表す] を表し、 R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、ハロゲン、低級アルキルチオ、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記 R^4 および R^5 と同義である)、 $-CO_2H$ 、低級アルコキシカルボニル、 $-COHal$ (式中、 Hal はハロゲンを表す)、 $-CONR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記 R^4 および R^5 と同義である) または $-CHO$ を表し、 R^3 は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコシアルキルを表し、 n は 0~3 の整数を表し、 V^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 V^2 は置換低級アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

V^1 が水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、かつ (a) $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^{1a}N-C=O$ (式中、 R^{1a} は前記 R^1 の定義中、置換低級アルキル以外の基を表す) を表し、 R^2 が置換低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、ハロゲン、低級アルキルチオ、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である)、 $-CO_2H$ 、低級アルコキシカルボニル、 $-COHal$ (式中、 Hal は前記と同義である)、 $-CONR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) または $-CHO$ を表すか、(b) $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^1N-C=O$ (式中、 R^1 は前記と同義である)

を表し、 R^3 が低級アルコキシアルキルを表すか、(c) $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^{1b}N-C=O$ （式中、 R^{1b} は置換低級アルキルを表す）を表すか、(d) $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W$ （式中、 W は前記と同義である）を表し、 R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、ハロゲン、低級アルキルチオ、 $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である）、 $-CO_2H$ 、低級アルコキシカルボニル、 $-COHal$ （式中、 Hal は前記と同義である）、 $-CONR^9R^{10}$ （式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である）または $-CHO$ を表すか、(e) $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W$ （式中、 W は前記と同義である）を表し、 R^3 が低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコキシアルキルを表す場合、 V^2 は低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表してもよい} で表される縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(2) $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^1N-C=O$ （式中、 R^1 は前記と同義である）である上記(1)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(3) R^1 および R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキルであり、 R^3 が水素原子である上記(2)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(4) V^1 または V^2 の少なくとも一方が置換低級アルキルである上記(2)または(3)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(5) V^1 または V^2 の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアラルキルである上記(2)または(3)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(6) $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W$ （式中、 W は前記と同義である）である上記(1)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(7) R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(6)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(8) V^1 または V^2 の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアラルキルである上記(6)または(7)記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(9) n が0である上記(1)～(8)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(10) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(11) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の予防および／または治療剤。

(12) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防および／または治療剤。

(13) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖降下剤。

(14) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するインスリン分泌促進剤。

(15) 医薬の製造のための上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(16) 糖尿病の予防および／または治療剤の製造のための上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(17) 糖尿病合併症の予防および／または治療剤の製造のための上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(18) 血糖降下剤の製造のための上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(19) インスリン分泌促進剤の製造のための上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(20) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む糖尿病の予防および／または治療方法。

(21) 上記(1)～(9)のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理

学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む糖尿病合併症の予防および／または治療方法。

(22) 上記 (1) ～ (9) のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血糖値の低下方法。

(23) 上記 (1) ～ (9) のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むインスリン分泌促進方法。

これらの医薬は、好ましくは、式 (I) で表される縮合プリン誘導体またはその薬理的に許容される塩と1または2種以上の製剤用添加物とを含有する医薬組成物の形態で提供される。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキル、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルコキシアルキルの低級アルキル部分としては、炭素原子数1～10個程度の、直鎖状、分枝鎖状、環状およびこれらの組み合わせからなるアルキルが包含される。環状の低級アルキルは、1または2個以上の環を有していてもよい。直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシルなどが挙げられる。環状の低級アルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、ノルアダマンチル、アダマンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.3.0]オクチル、ビスクロ[3.3.1]ノニルなどが挙げられる。

低級アルコキシアルキルおよびアラルキルのアルキレン部分は、前記直鎖状または分枝鎖状低級アルキルから水素原子を一つ除いたものと同義である。

アリールおよびアラルキルのアリール部分は、単環性または2つ以上の縮合環からなり、環構成炭素原子数が6～14個程度の、例えば、フェニル、ナフチル、

インデニル、アントラニルなどが挙げられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などが挙げられ、より具体的には、環構成原子数が5～14個程度の、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プリニルなどが挙げられる。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などが挙げられ、より具体的には、ピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリル、1,3-ジオキソイソインドリニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソラン-2-スピロシクロペンチルなどが挙げられる。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などが挙げられ、より具体的には、ピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モル

ホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリルなどが挙げられる。

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

置換アリール、置換アラルキル、置換芳香族複素環基および置換脂環式複素環基の置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、モノもしくはジ低級アルキル置換カルバモイル、モノもしくはジ低級アルキル置換アミノ、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノなどを挙げることができる。ここで、低級アルケニルとしては、直鎖状または分枝鎖状の炭素原子数2～6の、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられ、低級アルキニルとしては、直鎖状または分枝鎖状の炭素原子数2～6の、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。低級アルケニルおよび低級アルキニルにおける不飽和結合の個数は特に限定されないが、好ましくは1個である。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイル、モノもしくはジ低級アルキル置換カルバモイルおよびモノもしくはジ低級アルキル置換アミノの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。アラルキルおよびアラルキルオキシのアルキレン部分は前記アルキレン部分と同義である。アリール、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分は前記アリールと同義である。ハロゲンは前記ハロゲンと同義である。置換低級アルキル、置換アリール、置換アリールオキシ、置換アロイル、置換アラルキル、置換アラルキルオキ

シ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルチオ、置換低級アルキルスルホニルおよび置換低級アルカノイルの置換基としては、同一または異なって置換数1~3のヒドロキシ、前記と同義のハロゲン、カルボキシ、スルホ、ホスホノ、これらの酸性基から誘導されるエステル（低級アルキルエステル、アラルキルエステル、アリールエステルなど；これらエステルの低級アルキル部分、アラルキル部分およびアリール部分はそれぞれ前記と同義である）などを挙げることができる。ジ低級アルキル置換カルバモイルおよびジ低級アルキル置換アミノにおいて、それぞれカルバモイルおよびアミノに結合する2個の低級アルキルは同一でも異なっているもよい。

置換低級アルキルの置換基としては、同一または異なって置換数1~3の低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、カルボキシ、ホスホノもしくはこれらの酸性基から誘導されるエステル（低級アルキルエステル、アラルキルエステル、アリールエステルなど；これらエステルの低級アルキル部分、アラルキル部分およびアリール部分はそれぞれ前記と同義である）、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、 $-NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} および R^{12} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルカノイル、アリール、アラルキルまたはアラルキルオキシを表すか、 R^{11} と R^{12} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する）、ハロゲン、低級アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどが挙げられる。ここで、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。アリール、アラルキル、アラルキルオキシおよびアリールスルホニルオキシのアリール部分は前記アリールと同義である。アラルキルのアルキレン部分は、前記アルキレン部分と同義である。ハロゲン、芳香族複素環基、脂環式複素環基およ

び隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、それぞれ前記と同義である。置換芳香族複素環基および置換脂環式複素環基の置換基は、前記と同義である。

また式 (I) において、V¹またはV²の置換位置は特に限定されることはなく、それぞれ環上の任意の位置に置換可能である。また、V¹またはV²が水素原子以外の置換基である場合、それらが結合する炭素原子の立体配置は*S*または*R*のいずれでもよい。nは0であることが好ましい。

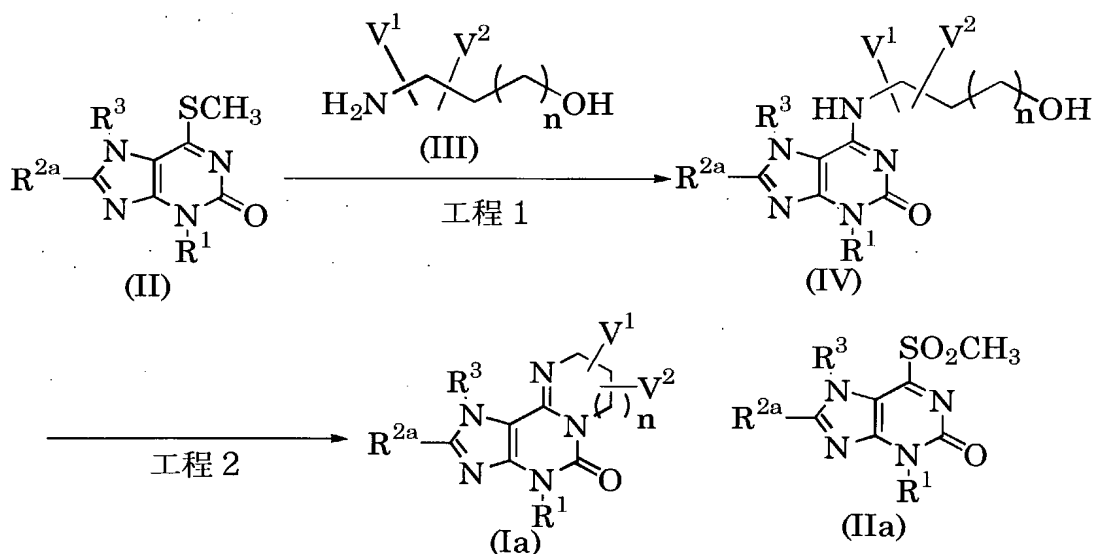
化合物 (I) の薬理的に許容される塩には、無機酸塩、有機酸塩などの酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アンモニウム塩などの塩基付加塩、アミノ酸付加塩などが包含される。薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。薬理的に許容される金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩などを挙げることができ、薬理的に許容される有機アンモニウム塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジンなどの有機アミン付加塩を挙げることができる。薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどの付加塩を挙げることができる。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、水和物または溶媒和物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトンなどを用いることができる。化合物 (I) は1または2個以上の不斉炭素有する場合があるが、純粋な形態の光学異性体もしくはジアステレオ異性体、これら異性体の任意の混合物、またはラセミ体など、いずれも本発明に包含される。また、化合物 (I) が二重結合を含む場合には、その配置は*Z*または*E*のいずれであってもよく、化合物 (I) に互変異性体が存在しう場合には、いずれの互変異性体であってもよく、すべての可能な異性体およびそれらの混合物が本発明に包含される。

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

なお、以下に示した工程において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施する上で不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護などの手段〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (*Protective Groups in Organic Synthesis*)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1981年) など参照〕を用いることにより容易に製造を実施することができる。

製造法 1 :



(式中、 R^{2a} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 n 、 R^1 、 R^3 、 V^1 および V^2 はそれぞれ前記と同義である。低級アルキル、アラルキル、アリール、芳香族複素環基、並びに置換低級アルキル、置換アラルキル、置換アリールおよび置換芳香族複素環基の置換基はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) のうち、 $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^1N-C=O$ (式中、 R^1 は前記と同義である) であり、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物 (Ia) は、公知または公知の方法に準じて得られる化合物 (II) から国際公開WO98/15555号、特開平3-204480号、ジャーナル・オブ・

メディシナル・ケミストリー (*J. Med. Chem.*)、35巻、3578頁、1992年、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (*J. Med. Chem.*)、36巻、2508頁、1993年、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (*J. Heterocycl. Chem.*)、30巻、241頁、1993年などに記載された方法に準じて、以下の工程1および2によって製造することができる。これらの文献に開示された方法または本明細書に具体的に示された製造方法に従い、あるいは試薬および反応原料を適宜変更し、必要に応じてそれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより当業者は化合物 (I) を製造することができる。

工程1

化合物 (IV) は、化合物 (II) と1~10当量、好ましくは2~5当量の化合物 (III) とを、無溶媒もしくは適当な溶媒中、反応させることにより得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、*N,N'*-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は、30℃~使用される溶媒の沸点の間の温度で行われ、5分間~24時間で終了する。

また、化合物 (IV) は、以下の方法によっても製造することができる。

化合物 (IV) は、化合物 (II) を適当な溶媒中、モノパー硫酸化合物などで処理することによりスルホン体 (IIa) に酸化して溶媒を留去した後、適当な溶媒中、1~10当量、好ましくは2~5当量の化合物 (III) を反応させることにより得ることができる。酸化反応の溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、トルエンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルまたは水などが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。その際、2相系の場合には相間移動触媒を混入させて反応を行ってもよい。相間移動触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲン

スルフェートなどが挙げられ、反応は、0℃～室温の間の温度で行われ、1～12時間で終了する。アミノ化の溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、*N,N*-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で行われ、1～24時間で終了する。

原料化合物 (II) は、公知の方法 [ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキンI (*J. Chem. Soc. Perkin I*), 739頁、1973年またはジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (*J. Heterocycl. Chem.*), 30巻、241頁、1993年] あるいはそれに準じて得ることができる。

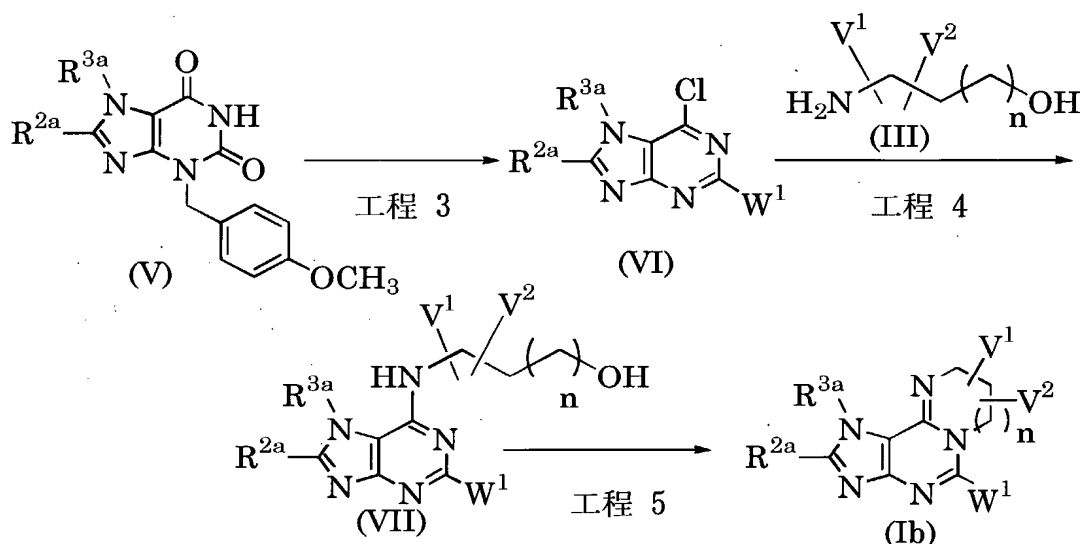
原料化合物 (III) は、例えば公知のアミノ酸誘導体を適当な溶媒中、1～10当量、好ましくは2～5当量の適当な還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの金属水素錯化合物またはジボランなどで処理することにより得ることができる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどが挙げられる。反応は0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で行われ、30分間～24時間で終了する。なお出発原料のアミノ酸誘導体のアミノ基が保護されている場合、それらの脱保護は有機合成化学で常用される方法を用いることにより実施可能である。

工程2

化合物 (Ia) は、化合物 (IV) に、無溶媒もしくは適当な溶媒中、1当量～大過剰、好ましくは大過剰の塩化チオニル、オキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を作用させるか、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸などの無機酸を作用させるか、あるいは1～10当量、好ましくは1～5当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基存在下、1～5当量、好ましくは1～2当量のベンゼンスルホ

ニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリドなどのスルホニル化剤を作用させて得ることができる。溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は-10～150℃の間の温度で、好ましくは50～70℃の間の温度で行われ、5分間～24時間で終了する。

製造法 2 :



(式中、 R^{3a} は低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 W^1 はハロゲンを表し、 n 、 R^{2a} 、 V^1 および V^2 はそれぞれ前記と同義である。低級アルキル、アラルキル、ハロゲンおよび置換アラルキルの置換基はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) のうち、 $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W^1$ (式中、 W^1 は前記と同義である) であり、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、 R^3 が低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (Ib) は、公知の方法 (特開平8-500344号) またはそれに準じて得られる化合物 (V) から工程3～5によって製造することができる。

工程3

化合物 (VI) は化合物 (V) に、無溶媒もしくは適当な溶媒中、1当量～大過剰、好ましくは大過剰の五塩化リン、オキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を単独または混合して作用させるか、必要ならば1～10当量、好ましくは1～3当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンを添加して作用させることにより得ることができる。溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。反応は70～150℃の間の温度で、好ましくは100～130℃の間の温度で行われ、1～24時間で終了する。

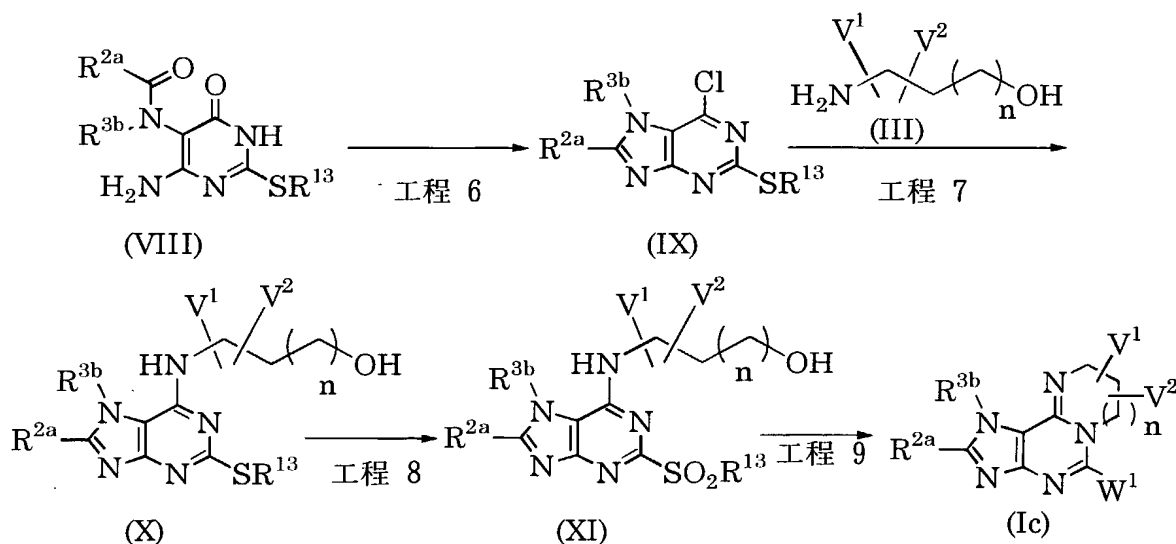
工程4

化合物 (VII) は、適当な溶媒中、必要ならば1～10当量、好ましくは1～3当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンあるいは炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下、化合物 (VI) と2～20当量、好ましくは2～5当量の化合物 (III) とを反応させることにより得ることができる。溶媒としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリルなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0℃～室温の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～5時間で終了する。

工程5

化合物 (Ib) は化合物 (VII) から工程2と同様の方法で製造することができる。

製造法3：



(式中、 R^{3b} は水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{13} は低級アルキルを表し、 n 、 R^{2a} 、 V^1 、 V^2 および W^1 はそれぞれ前記と同義である。低級アルキル、アラルキルおよび置換アラルキルの置換基はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) のうち、 $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W^1$ (式中、 W^1 は前記と同義である) であり、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、 R^3 が水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (Ic) は、工程6~9によって製造することができる。

工程6

化合物 (IX) は、化合物 (VIII) から工程3と同様の方法で製造することができる。

工程7

化合物 (X) は、化合物 (IX) と必要ならば1~10当量、好ましくは1~3当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンあるいは炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下、1~10当量、好ましくは2~5当量の化合物 (III) とを、適当な溶媒中反応させることにより得ることができる。溶媒としては、例えば、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールなどのアルコール類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、*N,N*-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は、80~150℃の間の温度で行われ、2~12時間で終了する。

工程8

化合物 (XI) は、化合物 (X) を必要ならば0.1~0.5当量のテトラブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンスルフェートなどの相間移動触媒存在下、適当な溶媒中、

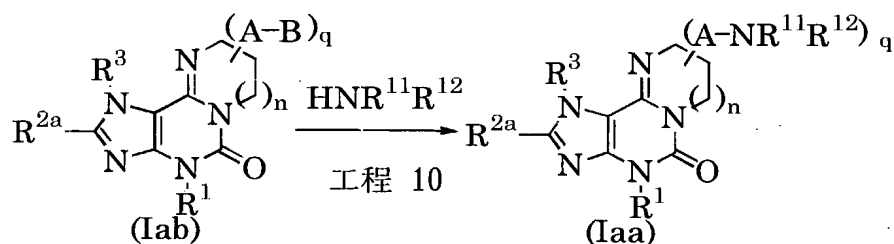
1～10当量、好ましくは2～5当量のモノパースルフェート化合物で酸化することにより得ることができる。溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノールなどのアルコール類または水などが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は、0℃～室温の間の温度で行われ、1～12時間で終了する。

工程9

化合物 (Ic) は、化合物 (XI) から工程2と同様の方法で製造することができる。

また、上記製造法によって得られた化合物 (Ic) は、これを合成中間体として新たな化合物 (I) へ導くこともできる。

製造法4：



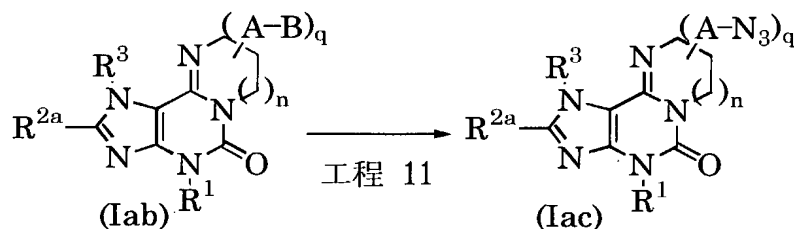
(式中、Aは低級アルキレンを表し、Bはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの適当な脱離基を表し、qは1または2を表し、n、R¹、R^{2a}、R³、R¹¹およびR¹²はそれぞれ前記と同義である。低級アルキレンは前記アルキレン部分と同義であり、ハロゲンは前記と同義である。また、qが2のとき、2つのA-BまたはA-NR¹¹R¹²はそれぞれ同一でも異なってもよく、以下の場合でも同様である)

工程10

化合物 (Ia) のうち、V¹またはV²が-NR¹¹R¹² (式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ前記と同義である) で置換された低級アルキルである化合物 (Iaa) は、適当な溶媒中、必要ならば1～10当量、好ましくは1～3当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンあるいは炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下、化合物 (Ia) のうち、V¹またはV²がハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの適当な脱離基で置換された置換低級アルキ

ルである化合物 (Iab) と2～20当量、好ましくは5～10当量の $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ とを反応させることにより得ることができる。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は 0°C ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは 0°C ～室温の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～5時間で終了する。

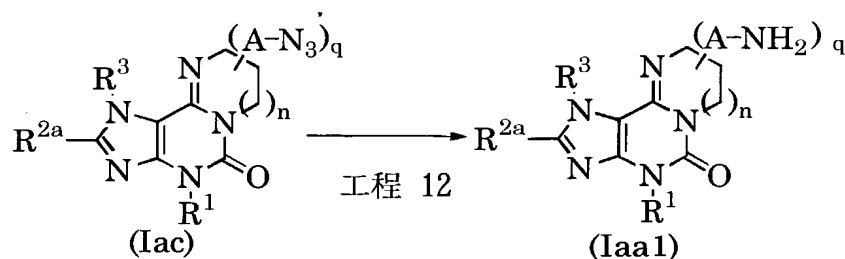
また、化合物 (Iaa) のうち R^{11} および R^{12} が同時に水素原子である化合物 (Iaa1) は、以下に示す方法によっても製造できる。



(式中、A、B、n、q、 R^1 、 R^{2a} および R^3 はそれぞれ前記と同義である)

工程11

化合物 (Iab) と1～5当量のナトリウムアジド、カリウムアジド、リチウムアジド、トリメチルシリルアジドなどの適当なアジド化剤とを適当な溶媒中、反応させることにより対応するアジド体 (Iac) を得ることができる。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は $0\sim 160^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、好ましくは室温～ 100°C の間の温度で行われ、1～72時間、好ましくは1～24時間で終了する。



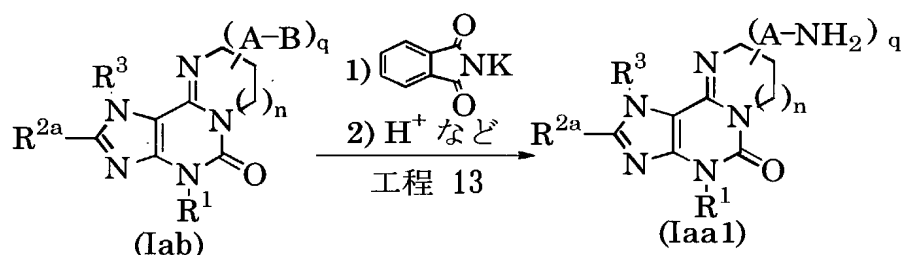
(式中、A、n、q、 R^1 、 R^{2a} および R^3 はそれぞれ前記と同義である)

工程12

工程11で得られたアジド体 (Iac) を常圧もしくは加圧の水素気流下、適当な溶媒中、パラジウム、ニッケル、白金などの触媒存在下、必要により炭酸カルシウムなどの無機塩基共存下還元することにより化合物 (Iaa1) を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～6時間で終了する。

また、化合物 (Iaa1) は、上記アジド体 (Iac) を水、メタノール、エタノール、トルエン、ジエチルエーテルなどの溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、トリフェニルホスフィンなどの還元剤存在下、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間、好ましくは1～6時間処理することによっても得ることができる。

さらに、化合物 (Iaa1) は、以下に示す方法によっても製造することができる。



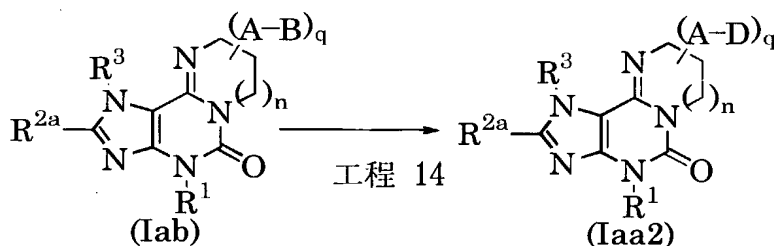
(式中、A、B、n、q、R¹、R^{2a}およびR³はそれぞれ前記と同義である)

工程13

化合物 (Iab) と1～5当量のフタルイミドカリウムとを適当な溶媒中、反応させることにより、対応する*N*-置換フタルイミド体を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は0～160℃の間の温度で、好ましくは室温～120℃の間の温度で行われ、1～72時間、好ましくは1～6時間で終了する。次いで得られた*N*-置換フタルイミド体を適当な溶媒中、塩酸、硫酸などを用いて酸加水分解するか、大過剰のヒドラジンと反応させることにより化合物 (Iaa1) を得ることができる。溶媒としては、

例えば、クロロホルム、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は室温～用いる溶媒の沸点の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～12時間で終了する。

化合物 (Iaa) のうち、 R^{11} と R^{12} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する化合物 (Iaa2) は、以下に示す方法によっても製造することができる。



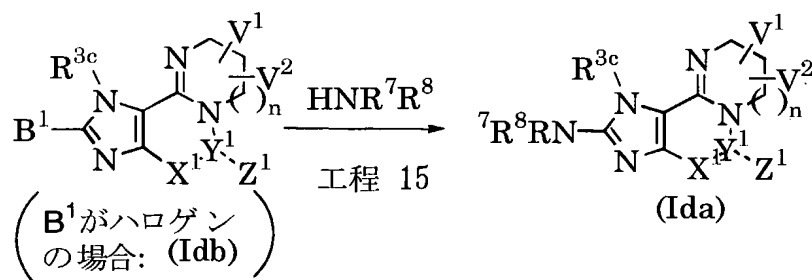
(式中、Dは隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基を表し、A、B、n、q、R¹、R^{2a}およびR³はそれぞれ前記と同義である。隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は前記と同義である)

工程14

化合物 (Iaa2) は、化合物 (Iab) を適当な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基存在下、相当する複素環化合物と反応させることにより、あるいは水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物またはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属低級アルコキシドを用いて調製した相当する複素環化合物の金属塩と反応させることによっても得ることができる。溶媒としては1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、*N,N*-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～6時間で終了する。

また、化合物 (Iaa2) は、化合物 (Iaa1) のアミノ基を隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基に変換することによっても製造することができる。

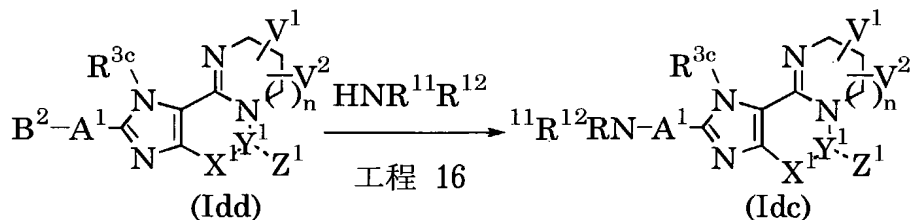
製造法 5 :



[式中、 R^{3c} は低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコキシアルキルを表し、 $\text{X}^1 \dots \text{Y}^1 \dots \text{Z}^1$ は $\text{R}^1\text{N}-\text{C}=\text{O}$ （式中、 R^1 は前記と同義である）または $\text{N}=\text{C}-\text{W}^2$ （式中、 W^2 は前記 W の定義中、ハロゲン以外の基を表す）を表し、 B^1 は前記 B と同義であり、 n 、 R^7 、 R^8 、 V^1 および V^2 はそれぞれ前記と同義である。低級アルキル、アラルキル、低級アルコキシアルキル、ハロゲンおよび置換アラルキルの置換基はそれぞれ前記と同義である]

工程15

化合物 (I) のうち、 $\text{X} \dots \text{Y} \dots \text{Z}$ が $\text{R}^1\text{N}-\text{C}=\text{O}$ （式中、 R^1 は前記と同義である）または $\text{N}=\text{C}-\text{W}^2$ （式中、 W^2 は前記と同義である）であり、 R^3 が低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコキシアルキルである化合物 (Id) において、 R^2 が $-\text{NR}^7\text{R}^8$ （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である）である化合物 (Ida) は、工程10の方法に準じて、化合物 (Id) において R^2 がハロゲンである化合物 (Idb) または該ハロゲンがメタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの適当な脱離基で置換された化合物と HNR^7R^8 （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記と同義である）とを反応させることにより得ることができる。

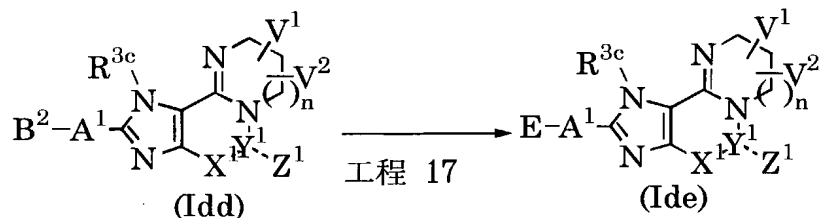


（式中、 A^1 は前記 A と同義であり、 B^2 は前記 B と同義であり、 n 、 R^{3c} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 V^1 、 V^2 および $\text{X}^1 \dots \text{Y}^1 \dots \text{Z}^1$ はそれぞれ前記と同義である）

工程16

化合物 (Id) のうち、 R^2 が $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記と同

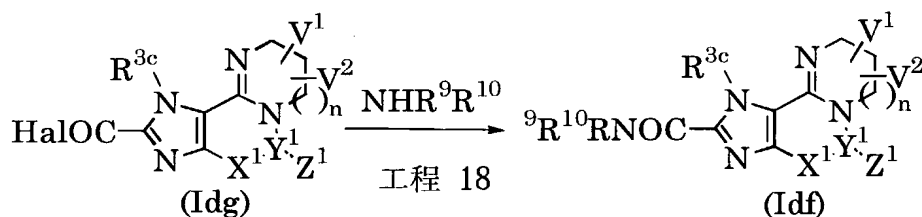
義である)で置換された低級アルキルである化合物 (Idc) は、工程10の方法に準じて、化合物 (Id) のうち、 R^2 がハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの適当な脱離基で置換された低級アルキルである化合物 (Idd) と $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記と同義である) とを反応させることにより得ることができる。



(式中、Eは低級アルコキシを表し、 A^1 、 B^2 、 n 、 R^{3c} 、 V^1 、 V^2 および $X^1 \dots Y^1 \dots Z^1$ はそれぞれ前記と同義である。低級アルコキシは前記と同義である)

工程17

化合物 (Id) のうち、 R^2 が低級アルコキシで置換された低級アルキルである化合物 (Ide) は、金属ナトリウムまたは水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物で調製した対応する低級アルコールの金属塩の低級アルコール溶液中、化合物 (Idd) を処理することにより得ることができる。反応は 0°C ～用いる溶媒の沸点の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～6時間で終了する。



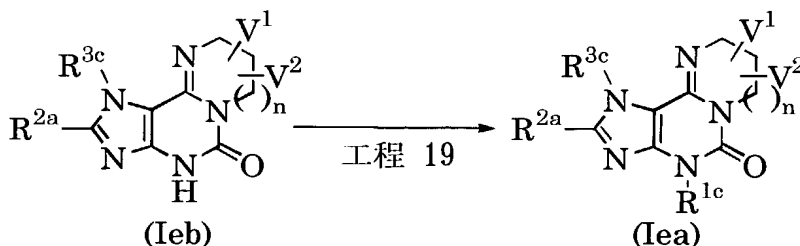
(式中、Hal、 n 、 R^{3c} 、 R^9 、 R^{10} 、 V^1 、 V^2 および $X^1 \dots Y^1 \dots Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

工程18

化合物 (Id) のうち、 R^2 が $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Idf) は、無溶媒もしくは適当な溶媒中、化合物 (Id) のうち、 R^2 が $-\text{COHal}$ (式中、Halは前記と同義である) である化合物 (Idg) と2～20当量、好ましくは5～10当量の $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記と同義である) とを反応させることにより得ることができる。溶媒としては、例

えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。反応は0℃～室温の間の温度で、好ましくは室温で行われ、12～48時間、好ましくは24時間で終了する。

製造法 6 :

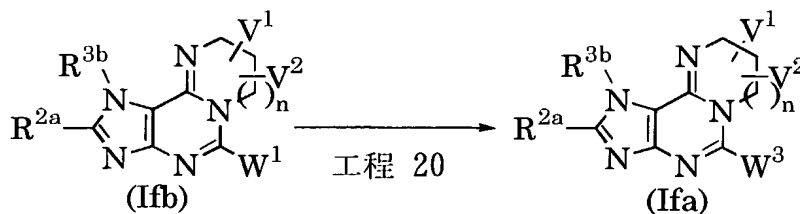


(式中、 R^{1c} は R^1 の定義中、水素原子以外の基を表し、 n 、 R^{2a} 、 R^{3c} 、 V^1 および V^2 はそれぞれ前記と同義である)

工程19

化合物 (I) のうち、 $X \cdots Y \cdots Z$ が $R^1N-C=O$ (式中、 R^1 は前記と同義である) であり、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、 R^3 が低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコシアルキルである化合物 (Ie) において、 R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物 (Iea) は、適当な溶媒中、化合物 (Ie) において、 R^1 が水素原子である化合物 (Ieb) と炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基存在下、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの適当な脱離基で置換された、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環とを反応させることにより得ることができる。反応は0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは室温で行われ、1～24時間、好ましくは1～6時間で終了する。

製造法 7 :



[式中、 W^3 は置換もしくは非置換の脂環式複素環基、 $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $-OR^6$ （式中、 R^6 は前記と同義である）、 $-SR^{6a}$ （式中、 R^{6a} は前記と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはシアノを表し、 n 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 V^1 、 V^2 および W^1 はそれぞれ前記と同義である。脂環式複素環基、低級アルキル並びに置換脂環式複素環基および置換低級アルキルの置換基はそれぞれ前記と同義である]

工程20

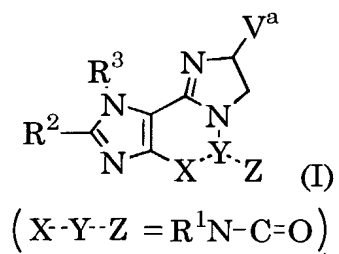
化合物 (I) のうち、 $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W$ （式中、 W は前記と同義である）であり、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、 R^3 が水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (If) において、 W が置換もしくは非置換の脂環式複素環基、 $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である）、 $-OR^6$ （式中、 R^6 は前記と同義である）、 $-SR^{6a}$ （式中、 R^{6a} は前記と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはシアノである化合物 (Ifa) は、適当な溶媒中、化合物 (If) において、 W がハロゲンである化合物 (Ifb) と、(a) 炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基存在下、 HNR^4R^5 （式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である）または脂環式複素環との反応、あるいは水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物もしくはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属低級アルコキシドを用いて調製した HNR^4R^5 （式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である）または脂環式複素環の金属塩との反応、(b) 金属ナトリウムもしくは水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物で調製した R^6OH （式中、 R^6 は前記と同義である）または $R^{6a}SH$ （式中、 R^{6a} は前記と同義である）の金属塩との反応、(c) 置換もしくは非置換の低級アルキルリチウムまたは置換もしくは非置換の低級ア

ルキルマグネシウムブロマイドなどのアルキル化剤との反応、(d) シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのシアノ化剤との反応により得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0～100℃の間の温度で行われ、1～24時間、好ましくは1～5時間で終了する。

上記の製造方法において得られる中間体化合物および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製方法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの手段により単離・精製することができる。また、中間体化合物は、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物 (I) の塩を製造する場合には、遊離形態の化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁させた後、適宜の酸または塩基を加えて塩を形成させ、必要に応じて分離・精製すればよい。塩の形態で得られた目的物質を遊離形態に変換した後、所望の塩に変換することも可能である。

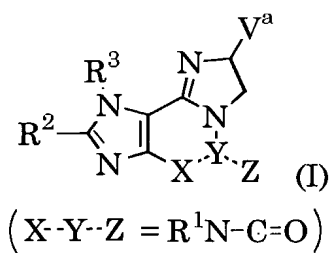
上記の製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第1表に示す。

第 1 表 (1)



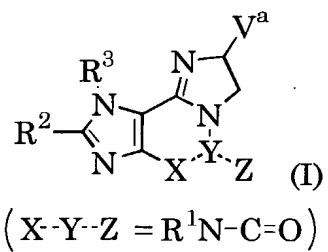
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
1	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
2	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
3	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
4	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
5	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
6	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
7	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
8	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	
9	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
10	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
11	CH ₃ (CH ₂) ₂	(CH ₃) ₃ C	H	
12	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
13	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	H	

第 1 表 (2)



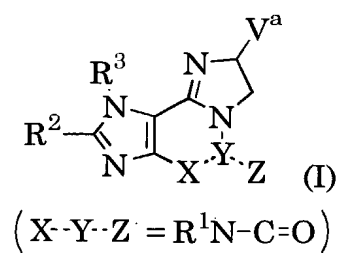
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
14			H	
15		(CH ₃) ₃ C	H	
16	CH ₂ CH ₃		H	
17	(CH ₂) ₂ CH ₃			
18	(CH ₂) ₂ CH ₃			
19	(CH ₂) ₂ CH ₃			
20	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
21	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
22	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
23	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
24	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
25	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	

第 1 表 (3)



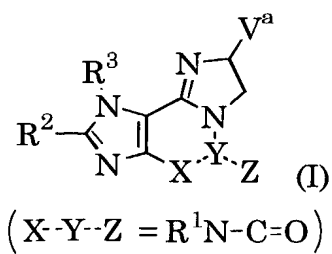
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
26	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
27	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
28	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
29	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
30	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
31	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
32	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
33	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
34	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
35	CH ₃ (CH ₂) ₂	Br		
36	CH ₃ (CH ₂) ₂	SCH ₃		
37	CH ₃ (CH ₂) ₂			

第 1 表 (4)



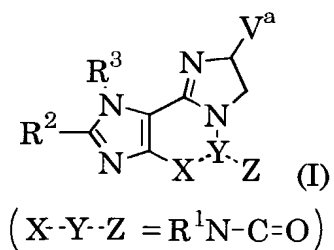
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
38	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
39	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
40	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
41	(CH ₂) ₂ CH ₃	CHO		
42	(CH ₂) ₂ CH ₃	ClCH ₂		
43	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H	
44	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
45	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ OCH ₂	H	
46	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
47	(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃		
48	(CH ₂) ₂ CH ₃			
49	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	
50	(CH ₂) ₂ CH ₃		H	

第 1 表 (5)



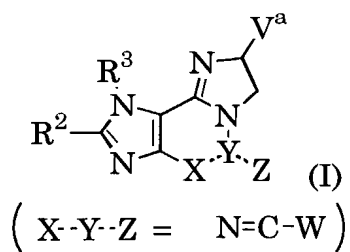
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
51	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
52	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
53	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
54	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
55	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
56	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
57	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
58	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
59	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	

第 1 表 (6)

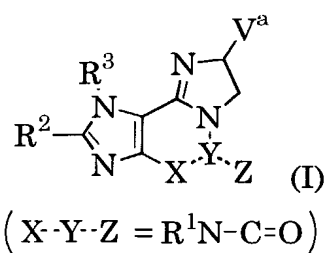


化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
60	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
61	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
62	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
63	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	
64	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ CH ₂ SCH ₂	H	
65	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	

第 1 表 (7)



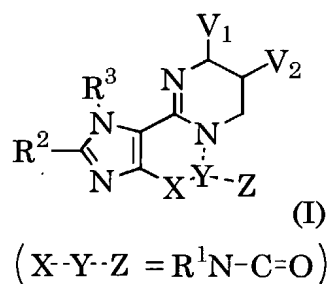
化合物番号	W	R ²	R ³	V ^a
66	Cl			
67			H	
68			H	
69			H	
70		(CH ₃) ₃ C	H	
71			H	
72			H	
73	SCH ₃	(CH ₃) ₃ C	H	
74	CH ₂ CH ₃		H	
75	C≡N		H	
76			H	



第 1 表 (8)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ^a
77			H	
78			H	
79			H	
80			H	
81			H	
82			H	
83		(CH ₃) ₃ C	H	
84			H	
85			H	
86		(CH ₃) ₃ C	H	

第 1 表 (9)



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	V ¹	V ²
87	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ CH ₂ OCH ₂	H		H
88	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ CH ₂ OCH ₂	H	H	
89	CH ₃ (CH ₂) ₂		H	H	

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、培養β細胞においてインスリン分泌促進作用を示し、ラットにおいて血糖降下作用を示すことから、糖尿病の予防および／または治療のための医薬の有効成分として有用である。また、糖尿病の各種合併症、例えば、網膜症、腎症、または神経症などの予防および／または治療のための医薬の有効成分として有用である。これらの医薬の有効成分としては、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物およびそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる1種または2種以上の物質を用いることができる。上記物質は単独で投与することも可能であるが、通常は、有効成分である上記の物質と1種または2種以上の製剤用添加物とを含む医薬用組成物の形態で提供されることが望ましい。これらの医薬は、ヒトおよびそれ以外の哺乳類動物に投与することができる。

医薬用組成物の形態は特に限定されず、経口投与または非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、シロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、*p*-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、錠剤、散剤、顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、でんぷん、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解または懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種または2種以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) の投与量および投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜増減することが望ましいが、一般的には、成人1日当たり1~1000mg/kgを3~4回に分けて投与することが好ましい。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、医薬の有効成分として有用であるが、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩の用途はこの特定の用途に限定されることはない。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

参考例1：(S)-N-ベンゾイル- β -(4-ピリジル)- α -アラニンメチルエステル(化合物 A1)

メタノール(8mL)を-5℃に冷却し、塩化チオニル (685 μ L, 9.39 mmol, 5.0 当量) を滴下して30分間攪拌した。(S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -(4-ピリジル)- α -アラニン (500 mg, 1.88 mmol) を加え、そのままの温度で2時間攪拌後、室温に昇温し12時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を塩化メチレン (15 mL)に溶解させ、塩化ベンゾイル (240 μ L, 1.88 mmol, 1.0 当量) とトリエチルアミン (1.05 mL, 7.52 mmol, 4.0 当量) を加えた。氷冷下 45 分間攪拌後、室温に昇温し、さらに 4 時間攪拌した。塩化ベンゾイル (120 μ L, 0.940 mmol, 0.5 当量) を追加し 2 時間攪拌後、水 (20 mL) を加えて塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~98 : 2) で精製し、標記化合物 (520 mg, 97 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.17 (dd, 1H, $J = 14.0, 6.8$ Hz), 3.30 (dd, 1H, $J = 14.0, 5.8$ Hz), 3.72 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.15 (brs, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 7.32-7.52 (m, 3H), 7.74 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.42 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz).

参考例2:(S)-2-(N-ベンゾイルアミノ)-3-(4-ピリジル)-1-プロパノール(化合物 A2)

参考例1で得られた化合物 A1 (870 mg, 3.06 mmol) をエタノール(8 mL) と水 (8 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (289 mg, 7.65 mmol, 2.5 当量) を加え、氷冷下、2時間攪拌した。室温に昇温後、24 時間攪拌し 4 mol/L 塩酸で pH 7 に調整した。反応液を半分程度濃縮後、クロロホルムで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (550 mg, 70 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (dd, 2H, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J = 11.2, 4.3$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J = 11.2, 3.8$ Hz), 4.41 (m, 1H), 6.67 (brd, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 7.36-7.52 (m, 3H), 7.67-7.71 (m, 2H), 8.47 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz).

参考例3:(S)-2-アミノ-3-(4-ピリジル)-1-プロパノール(化合物 A3)

参考例2で得られた化合物 A2 (550 mg, 2.15 mmol) に濃塩酸 (10 mL) を加え、100 °Cで 7 時間加熱攪拌した。反応液を冷却して析出した固体を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた油状物質をメタノール (20 mL) と水 (1 mL) で溶解し、BioRad AG-X8(hydroxide form) を溶液がアルカリ性になるまで加えた。レジンを通した後、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (310 mg, 95 %) を得た。
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.6 Hz), 2.81 (dd, 1H, *J* = 13.5, 5.3 Hz), 3.17 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H, *J* = 10.6, 6.9 Hz), 3.63 (dd, 1H, *J* = 10.6, 4.0 Hz), 7.15 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 8.52 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz).

参考例4 : 2-アミノ-3-(2-ピリジル)-1-プロパノール(化合物 A5)

ブレチン・ケミカル・ソサイエティー・ジャパン (*Bull. Chem. Soc. Japan*)、41巻、1634 頁、1968 年に記載の方法で得られる β-(2-ピリジル)-α-アラニンから導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-β-(2-ピリジル)-α-アラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.79 (dd, 1H, *J* = 13.5, 7.6 Hz), 2.97 (dd, 1H, *J* = 13.5, 5.6 Hz), 3.26 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H, *J* = 11.2, 4.3 Hz), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 8.50 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz).

FAB-MS : *m/z* 153 (*M*⁺+1).

参考例5 : 2-アミノ-3-(3-ピリジル)-1-プロパノール(化合物 A6)

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(*J. Org. Chem.*)、29 巻、2658 頁、1964 年に記載の方法で得られる β-(3-ピリジル)-α-アラニンから導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-β-(3-ピリジル)-α-アラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.3 Hz), 2.81 (dd, 1H, *J* = 13.5, 5.3 Hz), 3.09 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H, *J* = 10.6, 4.3 Hz), 7.26 (dd, 1H, *J* = 7.9, 5.0 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.45-8.47 (m, 2H).

FAB-MS : *m/z* 153 (*M*⁺+1).

参考例6：2-アミノ-3-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1-プロパノール(化合物 A7)

シンセシス (*Synthesis*)、1145 頁、1992 年に記載の方法で得られる β -(2-メチルチアゾール-4-イル)- α -アラニンから導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)- β -(2-メチルチアゾール-4-イル)- α -アラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.69 (s, 3H), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.9, 7.6$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 13.9, 5.4$ Hz), 3.25 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, $J = 10.9, 5.9$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $J = 10.9, 4.6$ Hz), 6.82 (s, 1H).

FAB-MS: m/z 173 (M^{+1}).

参考例7：2-アミノ-3-(2-ピラジニル)-1-プロパノール(化合物 A8)

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(*J. Heterocycl. Chem.*)、2 巻、1 頁、1965 年に記載の方法で得られる β -(2-ピラジニル)- α -アラニンから導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)- β -(2-ピラジニル)- α -アラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.84 (dd, 1H, $J = 13.8, 4.9$ Hz), 2.99 (dd, 1H, $J = 13.8, 5.4$ Hz), 3.36 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.8, 4.1$ Hz), 8.45-8.55 (m, 3H).

FAB-MS : m/z 154 (M^{+1}).

参考例8：2-アミノ-3-(4-ピリミジニル)-1-プロパノール(化合物 A9)

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(*J. Heterocycl. Chem.*)、2 巻、1 頁、1965 年に記載の方法で得られる β -(4-ピリミジニル)- α -アラニンから導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)- β -(4-ピリミジニル)- α -アラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.8$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 13.8, 4.6$ Hz), 3.38 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H, $J = 10.5, 4.3$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 9.14 (s, 1H).

FAB-MS : m/z 154 (M^{+1}).

参考例9 : 2-アミノ-3-(4-ピリジル)-1-プロパノール(化合物 A10)

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(*J. Org. Chem.*)、23 巻、575 頁、1958 年に記載の方法で得られる β -(4-ピリジル)- α -アラニンから導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)- β -(4-ピリジル)- α -アラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.55 (dd, 1H, $J = 13.2, 8.6$ Hz), 2.81 (dd, 1H, $J = 13.2, 5.3$ Hz), 3.15 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H, $J = 10.6, 6.9$ Hz), 3.47 (s, 1H), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.6, 4.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 8.53 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz).

FAB-MS : m/z 153 ($M^+ + 1$).

参考例 10 : (*R*)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (化合物 A11)

(*R*)-4-フルオロフェニルアラニンから導かれる (*R*)-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-フルオロフェニルアラニンを出発原料として、参考例1~3と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.51 (dd, 1H, $J = 13.5, 8.5$ Hz), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.5, 5.3$ Hz), 3.09 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H, $J = 10.5, 6.9$ Hz), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.5, 4.0$ Hz), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H).

参考例 11 : (*R*)-3-アミノ-4-フェニル-1-ブタノール (化合物 A12)

水素化リチウムアルミニウム (1.50 g, 39.5 mmol, 3.0 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (70 mL) に、氷冷下、テトラヘドロン (*Tetrahedron*)、44 巻、5525 頁、1988 年およびジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (*J. Org. Chem.*)、64 巻、6411 頁、1999 年に記載の方法で得られる (*R*)-*N*-(ベンジルオキシカルボニル)-3-アミノ-4-フェニルブタン酸 (4.84 g, 13.1 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を滴下して、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を氷冷後、過剰の水素化リチウムアルミニウムを酢酸エチルと水で分解した。析出した固体を濾過助剤を用いて濾去し、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 50 : 50) で精製した後、得られた (*R*)-*N*-(ベンジルオキシカルボニル)-3-アミノ-4-フェニル-1-ブタノール (1.37 g, 5.09 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解させ、20%水酸化パラジウム-炭素 (200 mg)、ギ酸アンモニウム (1.30 g, 20.6 mmol, 4.1 当量) を加えて 1 時間加熱攪拌した。触媒を濾過助剤を用いて取り除いた後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加えて析出した固体を濾取し、標記化合物 (730 mg, 87 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.61 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.4 Hz), 3.00 (dd, 1H, *J* = 13.5, 5.7 Hz), 3.41 (m, 1H), 3.49 (dt, 2H, *J* = 10.8, 4.6 Hz), 7.22-7.36 (m, 5H).

参考例 12 : 3-アミノ-2-ベンジル-1-プロパノール (化合物 A13)

テトラヘドロン (*Tetrahedron*)、38 巻、3597 頁、1982 年に記載の方法で得られる 2-ベンジル-3-オキソプロピオン酸エチルエステル (2.73 g, 13.3 mmol) を出発原料として、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (*J. Org. Chem.*)、43 巻、2539 頁、1978 年に記載の方法により標記化合物 (1.29 g, 59 %) を得た。
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.99 (m, 1H), 2.48 (dd, 1H, *J* = 13.6, 7.3 Hz), 2.59 (dd, 1H, *J* = 13.6, 7.3 Hz), 2.75 (dd, 1H, *J* = 12.2, 8.6 Hz), 3.07 (ddd, 1H, *J* = 12.2, 3.6, 1.3 Hz), 3.66 (dd, 1H, *J* = 10.6, 7.6 Hz), 3.81 (ddd, 1H, *J* = 10.6, 3.3, 1.3 Hz), 7.15-7.31 (m, 5H).

参考例 13 : 3-アミノ-2-(3-ピリジル)-1-プロパノール (化合物 A14)

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (*J. Org. Chem.*)、43 巻、2539 頁、1978 年に記載の方法で得られる 3-ピリジル酢酸エチルエステル (2.50 g, 15.1 mmol) を出発原料として、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (*J. Org. Chem.*)、43 巻、2539 頁、1978 年に記載の方法により標記化合物 (1.17 g, 39 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.71 (dt, 2H, *J* = 13.5, 7.0 Hz), 2.89 (quin, 1H, *J* = 5.1 Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 10.5, 6.2 Hz), 3.67 (dd, 1H, *J* = 10.5, 6.2 Hz),

7.29 (dd, 1H, $J = 7.8, 5.4$ Hz), 7.61 (dt, 1H, $J = 5.4, 2.2$ Hz), 8.37-8.41 (m, 2H).

参考例 14 : 6-メチルチオ-3,8-ジプロピル-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B2)

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (*J. Med. Chem.*)、16 巻、35号、3066 頁、1992 年に記載の方法で得られる 3, 8-ジプロピルキサンチン (12.3 g, 52.2 mmol) をピリジン溶液 (185 mL) に溶解させ、五硫化リン (16.4 g, 73.7 mmol, 1.4 当量) を加えて 130 °C で 5 時間加熱攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎクロロホルム抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製しチオン体 (8.80 g, 67 %) を得た。チオン体 (8.80 g, 34.7 mmol) を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (120 mL) とエタノール (40 mL) の混合液に溶させ、室温下 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (4.00 mL, 64.2 mmol, 1.9 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を 2 mol/L 塩酸水溶液で中和し、析出した結晶を濾取し、標記化合物 (7.40 g, 80 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.85 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.22 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 13.9 (brs, 1H).

参考例 15 : 8-シクロヘキシル-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B3)

五硫化リン (27.1 g, 122 mmol, 1.5 当量) をピリジン (150 mL) に懸濁させ 100 °C に加熱した。加熱攪拌下、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (*J. Med. Chem.*)、32 巻、6 号、1231 頁、1989 年に記載の方法で得られる 5, 6-ジアミノ-1-プロピルウラシル (15.0 g, 81.3 mmol) を徐々に加えて 7 時間攪拌した。反応溶液を氷冷後、析出した固体を濾過助剤を用いて濾別してピリジンにて洗浄した。濾液を濃縮した後、残渣に水 (90 mL) を加えて約 40 分間、激しい発泡が治まるまで加熱還流下攪拌した。反応系を氷冷後、さらに室温で終夜攪拌した。析出した黄緑褐色固体を濾取して水で十分洗浄した後、減圧乾燥し

5, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-4-メルカプト-2-オキソ-1-プロピルピリミジン (化合物 B4) (11.3 g, 69 %) を得た。化合物 B4 (10.0 g, 50.0 mmol) を 1, 4-ジオキサン (200 mL) と水 (100 mL) に懸濁させ、室温でシクロヘキサンカルボン酸 (8.06 mL, 65.0 mmol, 1.3 当量) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (16.3 g, 85.0 mmol, 1.7 当量) を加えて終夜攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えて 2.5 時間加熱攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し 4 mol/L 塩酸で pH 6 に調整しクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (150 mL) に溶解させ、ヨウ化メチル (4.70 mL, 75.0 mmol, 1.5 当量) を加えて室温で終夜攪拌した。反応系を氷浴にて冷却し、4 mol/L 塩酸水溶液で pH 6.5 に調整してクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~96 : 4) で精製し、標記化合物 (11.8 g, 78 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.85-2.11 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.33-2.62 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 4.16 (t, 2H, $J=7.6$ Hz).

参考例 16 : 8-シクロブチル-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B5)

EP 公開公報 256692 号に記載の方法で得られる 8-シクロブチル-3-(*n*-プロピル)-6-チオキサンチン (1.00 g, 3.79 mmol) を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) に溶解させ、室温下 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (350 μL , 5.71 mmol, 1.5 当量) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を 4 mol/L 塩酸水溶液で中和し析出した結晶を濾取し、標記化合物 (910 mg, 86 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.85-2.11 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.33-2.62 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, $J=7.4$ Hz).

参考例 17 : 8-(*tert*-ブチル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B6)

化合物 B4 (7.00 g, 35.2 mmol) をピリジン (70 mL) に溶解させ、ピバロイルクロリド (4.74 mL, 38.5 mmol, 1.1 当量) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を氷冷下 4 mol/L 塩酸水溶液で pH 6.5 に調整してクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した後、残渣に水を加えた。析出した固体を濾取し減圧乾燥してチオン体 (9.21 g, 99%) を得た。以降、参考例 16 と同様の方法により標記化合物 (9.65 g, 100 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 4.24 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 12.3 (brs, 1H).

参考例 18 : 8-(1-メチルシクロヘキシル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B7)

参考例 17 と同様の方法により、化合物 B4 (2.00 g, 10.0 mmol) と 1-メチルシクロヘキサンカルボニルクロリド (2.27 g, 14.1 mmol, 1.4 当量) から標記化合物 (1.73 g, 54 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.35 (s, 3H), 1.44-1.61 (m, 8H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 4.23 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 11.4 (brs, 1H).

参考例 19 : 8-シクロペンチル-3-シクロプロピルメチル-6-メチルチオ-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B9)

EP 公開公報 386683 号記載の方法で得られる 5,6-ジアミノ-1-シクロプロピルメチルウラシル (3.00 g, 15.3 mmol) を 1, 4-ジオキサン (50 mL) と水 (25 mL) の混合溶媒中に懸濁させ、シクロペンタンカルボン酸 (2.16 mL, 19.9 mmol, 1.3 当量) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (5.00 g, 26.0 mmol, 1.7 当量) を加えて室温下終夜攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、さらに 5 時間加熱還流した。反応溶液を氷冷し、4 mol/L 塩酸水溶液を加えて pH 6.5 に調整した。析出した固体を

濾取して水とジイソプロピルアルコールで洗浄後、減圧乾燥してキサンチン体を得た。五硫化リン (2.53 g, 11.4 mmol) をピリジン (33 mL) 溶解させ、キサンチン体を加えて 100 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に氷を加えて固体を砕き、濾取、減圧乾燥してチオン体を得た。チオン体を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) に溶解させ、氷冷下ヨウ化メチル (1.04 mL, 16.7 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。4 mol/L 塩酸水溶液で反応液を pH 6.5 に調整した後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~98 : 2) で精製し、標記化合物 (1.66 g, 37 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.44-0.57 (m, 4H), 1.26-2.17 (m, 9H), 2.00 (s, 3H), 3.31 (quin, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.17 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 13.6 (brs, 1H).

参考例 20 : 8-(*tert*-ブチル)-3-シクロプロピルメチル-6-メチルチオ-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B10)

EP 公開公報 386683 号記載の方法で得られる 5,6-ジアミノ-1-シクロプロピルメチルウラシル (3.00 g, 15.3 mmol) をピリジン (60 mL) に溶解させ、ピバロイルクロリド (2.07 mL, 16.8 mmol, 1.1 当量) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、4 時間加熱攪拌した。氷冷下、4 mol/L 塩酸水溶液で pH 6.5 に調整し、析出した固体を濾取して水で洗浄後、減圧乾燥しキサンチン体を得た。以降、参考例 16 と同様の方法により標記化合物 (3.28 g, 73 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.42-0.44 (m, 4H), 1.31 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 3.90 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 12.8 (brs, 1H).

参考例 21 : 8-シクロペンチル-3-エチル-6-メチルチオ-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B11)

参考例 15 と同様の方法により、US 特許 4338319 号記載の方法で得られる 5, 6-ジアミノ-1-エチルウラシルから合成した 5, 6-ジアミノ-1-エチル-1,2-ジヒ

ドロ-4-メルカプト-2-オキソピリミジン (5.85 g, 31.5 mmol) から標記化合物 (3.49 g, 81 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.55-2.09 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 3.19 (quin, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.04 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz).

参考例 22 : 8-エトキシメチル-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B12)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 とエトキシ酢酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.85 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.61 (s, 3H), 3.69 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.71 (s, 2H), 10.6 (br, 1H).

参考例 23 : 6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B13)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と 2-テトラヒドロフランカルボン酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.07-4.20 (m, 3H), 5.16 (dd, 1H, $J = 7.7, 5.8$ Hz), 11.1 (brs, 1H).

参考例 24 : 8-(1-エトキシメチル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B14)

無水エタノール中に金属ナトリウムを加えて調整したナトリウムエトキシドのエタノール溶液に 2-ブロモプロピオン酸を加えて 90 分間加熱攪拌した。エタノールを留去した後、飽和塩化アンモニウムを加えてクロロホルム抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣を参考例 15 と同様の方法により化合物 B4 と縮合し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz),

1.58 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.85 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.66 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.72 (q, 1H, $J=6.6$ Hz), 9.96 (brs, 1H).

参考例 25 : 6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B15)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 とヘルベチカ、ケミカ、アクタ (*Helv. Chem. Acta*)、80 巻、1528 頁、1997 年に記載の方法で得られる 4-テトラヒドロピランカルボン酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.52 (dt, 2H, $J=11.8, 3.0$ Hz), 4.02-4.14 (m, 2H), 4.26 (t, 2H, $J=7.3$ Hz).

参考例 26 : 6-メチルチオ-8-(4-オキソシクロヘキシル)-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B16)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と 4-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステルから導かれる 4-オキソシクロヘキサンカルボン酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.83-2.60 (m, 10H), 2.12 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.25 (t, 2H, $J=7.3$ Hz).

参考例 27 : 8-(1,3-ジオキソラン-2-スピロシクロペンタン-2'-イル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B17)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と 2-オキソシクロペンタンカルボン酸から導かれる 1,3-ジオキソラン-2-スピロシクロペンタンから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.73-2.04 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 3.51 (t, 1H, $J=8.6$ Hz), 3.75-3.94 (m, 4H), 4.22 (t, 2H, $J=7.3$ Hz).

参考例 28 : 8-ベンジルオキシメチル-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-

2(3*H*)-オン (化合物 B18)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 とベンジルオキシ酢酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.83 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.57 (s, 3H), 4.15 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.69 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.32-7.38 (m, 5H), 10.9 (brs, 1H).

参考例 29 : 8-(α -メトキシベンジル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B19)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と α -メトキシフェニル酢酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.83 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.20 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 5.52 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H).

参考例 30 : 8-(2-メトキシエチル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B20)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と 3-メトキシプロピオン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.79 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.15-4.20 (m, 2H), 10.9 (brs, 1H).

参考例 31 : 8-(2-カルボキシエチル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B21)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と コハク酸モノエチルエステルから標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.87 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.97 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.96 (t, 2H, *J* = 7.3

Hz).

参考例 32 : 8-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B22)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 とイソニペコチン酸から導かれる *N*-メチルスルホニルイソニペコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.65-1.91 (m, 4H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 3H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.84-4.01 (m, 2H), 13.1 (brs, 1H).

参考例 33 : 2-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B23)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 とイソニペコチン酸から導かれる *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)イソニペコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.83-2.04 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 4H).

参考例 34 : 8-[*trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B24)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 と *trans*-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸から導かれる *trans*-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.04-1.12 (m, 4H), 1.43-1.99 (m, 7H), 2.11 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 5H).

参考例 35 : 8-エチルチオメチル-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B25)

参考例 15 と同様の方法により、化合物 B4 とエチルチオ酢酸から標記化合物

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.26 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.88 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.51 (s, 3H), 2.62 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.93 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 11.6 (br, 1H).

参考例 36 : 7-ベンジル-2,6-ジクロロ-8-シクロペンチルプリン (化合物 C1)

特表平 8-500344 記載の方法で得られる 7-ベンジル-8-シクロペンチル-3-(4-メトキシベンジル) キサンチン (6.81 g, 15.8 mmol) にオキシ塩化リン (60.0 mL, 644 mmol, 41 当量) を加えて 6 時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮後、さらにトルエンで共沸し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加えて室温下 30 分間攪拌した。有機層を酢酸エチルで抽出して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 33 : 67) で精製し、標記化合物 (4.94 g, 90 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.70 (m, 2H), 1.88-2.09 (m, 6H), 3.23 (quin, 1H, $J=7.9$ Hz), 5.70 (s, 2H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H).

参考例 37 : (*R*)-7-ベンジル-2-クロロ-8-シクロペンチル-6-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)プリン (化合物 C2)

化合物 C1 (1.64 g, 4.72 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解させ、(*R*)-フェニルアラニノール (1.07 g, 7.08 mmol, 1.5 当量)、ジイソプロピルエチルアミン (1.64 mL, 9.41 mmol, 2.0 当量) を加えて室温下 24 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、酢酸エチルと水を加えて析出する固体 (1.14 g) を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 90 : 10) で精製し、標記化合物 (計 1.88 g, 86 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.73 (m, 2H), 1.76-2.07 (m, 6H), 2.67-2.75 (m, 2H), 3.08 (dd, 1H, $J=13.3, 8.5$ Hz), 3.11 (quin, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.31 (dd,

1H, $J = 13.3, 4.8$ Hz), 4.37 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 5.65 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.10-7.38 (m, 10H).

参考例 38 : (*R*)-7-ベンジル-2-クロロ-8-シクロペンチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ]プリン (化合物 C3)

参考例 37 と同様の方法により、化合物 C1 (1.64 g, 4.72 mmol) と化合物 A11 (1.20 g, 7.09 mmol, 1.5 当量) から標記化合物 (1.75 g, 77%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.53-1.62 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 6H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, $J = 13.6, 7.6$ Hz), 3.11-3.31 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.62 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 6.84-7.41 (m, 9H).

参考例 39 : 6-アミノ-5-ベンジルアミノ-1-(4-メトキシベンジル) ウラシル (化合物 C4)

特表平 8-500344 記載の方法で得られる 5, 6-ジアミノ-1-(4-メトキシベンジル) ウラシル (15.1 g, 57.5 mmol) を酢酸 (25 mL) と水 (100 mL) に溶解させ、室温でベンズアルデヒド (7.00 mL, 68.9 mmol, 1.2 当量) を加えて 90 分間攪拌した。反応溶液に水 (100 mL) を加えて析出するイミン体 (17.4 g, 86 %) を濾取した。イミン体をメタノール (250 mL) とジクロロメタン (250 mL) に溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4.28 g, 63.7 mmol, 1.2 当量) を加えた後、酢酸 (3.0 mL) を添加して室温下 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、メタノールを加えて析出する固体を濾取しメタノールで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (10.2 g, 58 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.36 (brs, 2H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.34 (m, 5H).

参考例 40 : 7-ベンジル-8-(*tert*-ブチル)-3-(4-メトキシベンジル) キサンチン (化合物 C5)

化合物 C4 (10.2 g, 29.0 mmol) をピリジン (10 mL) に溶解させ、ピバロイルクロリド (3.50 mL, 30.5 mmol, 1.1 当量) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応

溶液を濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチルを加えて析出した固体 (7.51 g, 59 %) を濾取した。得られた固体を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) に溶解させ 1 時間加熱還流した後、反応液を氷冷下 4 mol/L 塩酸で pH 6 に調整した。析出した固体を濾取後、減圧乾燥し、標記化合物 (6.61 g, 92 %) を得た。¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.75 (brs, 2H), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz).

参考例 41 : (*R*)-7-ベンジル-8-(*tert*-ブチル)-2-クロロ-6-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)プリン (化合物 C6)

参考例 36 と同様の方法により、化合物 C5 (6.61 g, 15.8 mmol) から 7-ベンジル-8-(*tert*-ブチル)-2,6-ジクロロプリン (2.18 g, 41 %) を得、参考例 37 と同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (s, 9H), 2.52-2.61 (m, 2H), 3.28 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.6 Hz), 3.42 (dd, 1H, *J* = 13.5, 4.9 Hz), 4.36 (m, 1H), 4.75 (brd, 1H, *J* = 8.5 Hz), 5.46 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz), 5.68 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.08 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.22-7.41 (m, 6H).

参考例 42 : 8-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-2-メチルチオプリン (化合物 C7)

4,5-ジアミノ-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジン (15.0 g, 94.8 mmol) をピリジン (200 mL) に溶解させ、ピバロイルクロリド (14.0 mL, 0.11 mol, 1.2 当量) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、残渣にアセトンを加えて析出した固体 (18.5 g, 81 %) を濾取した。得られた固体を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (150 mL) に溶解させ、ヨウ化メチル (5.30 mL, 85.1 mmol, 1.1 当量) を加えて室温で終夜攪拌した。反応系を氷浴にて冷却した後、4 mol/L 塩酸で pH 6.5 に調整し、析出した固体 (19.6 g, 99 %) を濾取した。得られた固体にオキシ塩化リン (60 mL, 0.643 mol, 8.4 当量) を加えて 5 時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮後、トルエンで共沸し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え、室温下 30 分間攪拌した。酢酸エチルで抽

出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 95 : 5）で精製し、標記化合物（16.7 g, 90 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 9.86 (br, 1H).

参考例 43 : (*R*)-8-(*tert*-ブチル)-6-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-2-メチルスルホニル-7*H*-プリン (化合物 C8)

化合物 C7 (16.7 g, 62.1 mmol) を *n*-ブタノール (50 mL) に溶解させ、(*R*)-フェニルアラニノール (14.0 g, 92.6 mmol, 1.5 当量) とジイソプロピルエチルアミン (16.4 mL, 94.1 mmol, 1.5 当量) を加えて 150 °C で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 95 : 5）で精製し、(*R*)-8-(*tert*-ブチル)-6-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-2-メチルチオ-7*H*-プリン (化合物 C9) (9.50 g, 39 %) を得た。化合物 C9 (5.63 g, 15.8 mmol) をメタノール (200 mL) と水 (50 mL) に溶解し、モノパーサルフェート化合物 (19.4 g, 31.5 mmol, 2.0 当量) を加えて室温下 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 95 : 5）で精製し、標記化合物 (7.89 g, 96 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.06 (s, 9H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.42 (br, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.10-7.34 (m, 5H), 7.90 (br, 1H), 12.9 (br, 1H).

参考例 44 : (*R*)-8-シクロペンチル-6-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-2-メチルスルホニル-7*H*-プリン (化合物 C10)

参考例 42、43 と同様の方法により 4,5-ジアミノ-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジンとシクロペンチルカルボニルクロリドから標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.68-2.08 (m, 8H), 2.86-2.97 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.48 (br, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 5H), 7.84 (br, 1H), 13.1 (br, 1H).

実施例 1: (*S*)-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 1)

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (*J. Heterocycl. Chem.*), 30. 巻、241 頁、1993 年 に記載の方法で得られる 8-シクロペンチル-6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B1) (576 mg, 1.97 mmol) と参考例1~3で得られた化合物 A3 (300 mg, 1.97 mmol, 1.0 当量) をピリジン (1 mL) 中、150 °Cで 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~90 : 10) で精製し、(*S*)-8-シクロペンチル-6-[1-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)プロパン-2-イルアミノ]-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 1a) (578 mg, 74 %) を得た。

化合物 1a (578 mg, 1.46 mmol) に塩化チオニル (5.0 mL, 68.5 mmol, 47 当量) を加えて 60 °Cで 2 時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを留去し、得られた残渣にクロロホルム (10 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製し、残渣にクロロホルムとメタノールを加えて析出する結晶を濾取し、標記化合物 (310 mg, 56 %) を白色固体として得た。

また、化合物 1a は、以下の方法によっても得られた。

OXONE® (アルドリッチ社製, 2.46 g, 4.00 mmol, 4.0 当量) と水 (10 mL) およびクロロホルム (10 mL) を混合し、0~5 °Cに冷却した。化合物 B1 (292 mg, 1.00 mmol) を加えた後、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンスルフェート (136 mg, 0.40 mmol, 0.4 当量) を加え、そのままの温度で 2 時間攪拌した。クロロホルムで分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過後、

参考例1~3で得られた化合物 A3 (152 mg, 1.00 mmol, 1.0 当量) と *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (178 μ L, 1.00 mmol, 1.0 当量) を加えて濃縮した。得られた残渣にピリジン (4 mL) を加え、50 °Cで 4 時間攪拌した。さらに化合物 A3 (76 mg, 0.50 mmol, 0.5 当量) を加え、3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール) で精製し、化合物 1a (300 mg, 76 %) を得た。

融点 : 256-257 °C (クロロホルム-メタノール)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.83 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.57-1.95 (m, 10H), 2.88 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.06 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.91 (t, 1H, *J* = 10.4 Hz), 4.53 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 8.45 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz).

IR (KBr) : 1693, 1656, 1009, 744 cm⁻¹

TOF-MS : *m/z* 379 (*M*⁺⁺¹).

元素分析 : C₂₁H₂₆N₆O として

計算値 (%) : C, 66.64; H, 6.92; N, 22.21.

実測値 (%) : C, 66.71; H, 7.00; N, 22.14.

実施例 2 : (*R*)-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン *D*-酒石酸塩 (化合物 2)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 B1 (30.7 g, 105 mmol) と (*R*)-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)- β -(4-ピリジル)- α -アラニンから参考例1~3と同様にして得られる (*R*)-2-アミノ-3-(4-ピリジル)-1-プロパノール (化合物 A4) (16.0 g, 105 mmol, 1.0 当量) から標記化合物のフリー体 (化合物 2a) (20.4 g, 51 %) を得た。化合物 2a (18.0 g, 47.6 mmol) に *D*-酒石酸 (7.14 g, 47.6 mmol, 1.0 当量) を加え、エタノールと水で再結晶し、標記化合物 (23.5 g, 92 %) を白色固体として得た。

融点 : 223-224 °C (エタノール-水)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.85 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.59-2.02 (m, 10H), 2.93 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.23 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, *J* = 10.9, 6.9 Hz), 3.82 (t,

2H, $J = 7.1$ Hz), 3.98 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.27 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 8.47 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz).

IR (KBr) : 1716, 1679, 1577 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 379 (M^{++1}).

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 55.86; H, 6.19; N, 15.63.

実測値 (%) : C, 56.03; H, 6.06; N, 15.45.

実施例 3 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(2-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 3)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 B1 (483 mg, 1.64 mmol) と参考例 4 で得られた化合物 A5 (505 mg, 3.28 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (103 mg, 20 %) を白色固体として得た。

融点 : 147-150 °C (メタノール-クロロホルム)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.63-1.89 (m, 8H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.01-3.19 (m, 3H), 3.87 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.8$ Hz), 4.04 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.16 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 4.70 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.53 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz).

IR (CHCl_3) : 1693, 1655 cm^{-1}

EI-MS : m/z 378 (M^+).

実施例 4 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(3-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 4)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 B1 (290 mg, 0.99 mmol) と参考例 5 で得られた化合物 A6 (300 mg, 1.97 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (51 mg, 14 %) を得た。

融点 : 247-250 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)

^1H -NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.67-1.76 (m, 8H), 2.08 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 3H), 4.31 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz),

4.85 (m, 1H), 8.02 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.85 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.90 (s, 1H).

IR (CHCl₃) : 1718, 1678 cm⁻¹

FAB-MS : m/z 379 (M⁺+1).

実施例 5 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 5)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 B1 (450 mg, 1.53 mmol) と参考例 6 で得られた化合物 A7 (526 mg, 3.06 mmol, 2.0 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-ジオキサンで塩酸塩化し、標記化合物 (100 mg, 15 %) を白色固体として得た。

融点 : 125-128 °C (エタノール)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.65-1.77 (m, 8H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.15 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.31 (m, 1H), 3.98 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.07 (dd, 1H, $J = 11.3, 6.3$ Hz), 4.29 (t, 1H, $J = 11.3$ Hz), 4.76 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 10.6 (brs, 1H).

IR (CHCl₃) : 1716, 1676, 1584 cm⁻¹

FAB-MS : m/z 399 (M⁺+1).

実施例 6 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(2-ピラジニルメチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 6)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 B1 (954 mg, 3.27 mmol) と参考例 7 で得られた化合物 A8 (500 mg, 3.27 mmol, 1.0 当量) から標記化合物 (130 mg, 10 %) を白色固体として得た。

融点 : 225-228 °C (メタノール-クロロホルム)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.71-1.93 (m, 8H), 2.12-2.21 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H, $J = 15.7, 5.9$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 11.9, 6.8$ Hz), 4.51 (dd, 1H, $J = 11.9, 10.3$ Hz), 4.98 (m, 1H), 8.52 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.56 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz).

IR (CHCl₃) : 1716, 1684, 1587 cm⁻¹

FAB-MS : m/z 380 (M⁺+1).

実施例 7: 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(4-ピリミジニルメチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 7)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 B1 (954 mg, 3.27 mmol) と参考例 8 で得られた化合物 A9 (500 mg, 3.27 mmol, 1.0 当量) から標記化合物 (32 mg, 3 %) を白色固体として得た。

融点 : 255-260 °C (メタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.67-1.82 (m, 8H), 1.99-2.09 (m, 2H), 3.02-3.22 (m, 3H), 3.88 (dd, 1H, *J* = 11.6, 4.1 Hz), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.21 (t, 1H, *J* = 11.6 Hz), 4.80 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.62 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 9.13 (s, 1H).

IR (CHCl₃) : 1690, 1655, 1591 cm⁻¹

FAB-MS : m/z 380 (M⁺+1).

実施例 8 : 7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-2,4-ジプロピル-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 8)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 14 で得られた化合物 B2 (266 mg, 1.00 mmol) と参考例 9 で得られた化合物 A10 (304 mg, 2.00 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (195 mg, 55 %) を白色固体として得た。

融点 : 270-274 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95-1.02 (m, 6H), 1.71-1.87 (m, 4H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.6 Hz), 4.01 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.10 (t, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.35 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz), 8.55 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz).

IR (CHCl₃) : 1690, 1653 cm⁻¹

EI-MS : m/z 352 (M⁺).

元素分析 : C₁₉H₂₄N₆O として

計算値 (%) : C, 64.75; H, 6.86; N, 23.85.

実測値 (%) : C, 64.80; H, 7.00; N, 24.02.

実施例 9 : (*R*)-2-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 9)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 15 で得られた化合物 B3 (1.00 g, 3.27 mmol) と化合物 A4 (750 mg, 4.93 mmol, 1.5 当量) から標記化合物 (510 mg, 40 %) を白色固体として得た。

融点 : 262-263 °C (エタノール)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.20-1.58 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H, *J* = 13.3, 5.8 Hz), 2.95 (dd, 1H, *J* = 13.2, 7.6 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.9 Hz), 3.98 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.07 (t, 1H, *J* = 10.6 Hz), 4.49 (m, 1H), 7.24 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz), 8.55 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz).

IR (KBr) : 2929, 1687, 1660, 746 cm⁻¹

TOF-MS : *m/z* 393 (M⁺+1).

元素分析 : C₂₂H₂₈N₆O として

計算値 (%) : C, 67.32; H, 7.19; N, 21.41.

実測値 (%) : C, 67.85; H, 7.54; N, 21.57.

実施例 10 : (*R*)-2-シクロブチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン *D*-酒石酸塩 (化合物 10)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 16 で得られた化合物 B5 (700 mg, 2.52 mmol) と化合物 A4 (570 mg, 3.75 mmol, 1.5 当量) から標記化合物のフリー体 (化合物 10a) (100 mg, 11 %) を得た。化合物 10a (100 mg, 0.27 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) に *D*-酒石酸 (83 mg, 0.27 mmol, 1.0 当量) のメタノール溶液 (1 mL) を加えて濃縮後、得られた固体をエタノール、水で再結晶し、標記化合物 (60 mg, 43 %) を白色固体として得た。

融点 : 203-204 °C (エタノール-水)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 4H), 2.94 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.54 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.3, 7.0$ Hz), 3.84 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.99 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.59 (m, 1H), 7.33 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 8.47 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz).

IR (KBr) : 1714, 1681, 1585 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 365 (M^{++1}).

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 55.53; H, 5.92; N, 16.19.

実測値 (%) : C, 55.48; H, 5.89; N, 16.12.

実施例 11 : 2-(*tert*-ブチル)-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 11)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 17 で得られた化合物 B6 (280 mg, 1.00 mmol) と参考例 9 で得られた化合物 A10 (304 mg, 2.00 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (231 mg, 63 %) を白色固体として得た。

融点 : 293-295 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル-ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (s, 9H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.66 (dd, 1H, $J = 10.9, 7.3$ Hz), 3.99 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (t, 1H, $J = 10.9$ Hz), 4.55 (m, 1H), 7.29 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 8.65 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz).

IR (CHCl_3) : 1690, 1655 cm^{-1}

EI-MS : m/z 366 (M^{+}).

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 65.55; H, 7.15; N, 22.93.

実測値 (%) : C, 65.40; H, 7.25; N, 22.98.

実施例 12 : 7,8-ジヒドロ-2-(1-メチルシクロヘキシル)-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 12)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 18 で得られた化合物 B7 (300 mg,

0.94 mmol) と参考例 9 で得られた化合物 A10 (200 mg, 1.32 mmol, 1.4 当量) から標記化合物のフリー体を得た。これを 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、ヘキサン、酢酸エチルで再結晶し、標記化合物 (240 mg, 53 %) を白色固体として得た。

融点: 149-150 °C (ヘキサン-酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.24-1.76 (m, 10H), 2.08-2.17 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 8.19 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz), 8.89 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz).

IR (KBr): 2809, 1716, 1679, 1589, 742 cm⁻¹

FAB-MS: *m/z* 407 (M⁺+1).

元素分析: C₂₃H₃₀N₆O · 2HCl · 2H₂O として

計算値 (%): C, 53.59; H, 7.04; N, 16.30.

実測値 (%): C, 53.48; H, 7.06; N, 16.09.

実施例13: 7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 13)

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (*J. Heterocycl. Chem.*), 30 巻、241 頁、1993 年に記載の方法で得られる 6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B8) (6.80 g, 30.3 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (8.40 g, 60.8 mmol, 2.0 当量)、ベンジルブロミド (3.90 mL, 33.1 mmol, 1.1 当量) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後に水を加え、得られた結晶を水とジエチルエーテルにより洗浄、減圧乾燥して 7-ベンジル体 (化合物 13a) (7.22 g, 75 %) を得た。化合物 13a (2.00 g, 6.36 mmol) をピリジン (30 mL) に溶解させ、参考例 9 で得られた化合物 A10 (1.90 g, 12.8 mmol, 2.0 当量) を加え、10 時間加熱還流下攪拌した。ピリジンを留去した後、残渣を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) で精製し、付加体 (940 mg, 35 %) を得た。付加体 (940 mg, 2.25 mmol) に塩化チオニル (5 mL) を加え、60 °C で 2.5 時間加熱攪拌した。塩化チオニルを留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中

和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 98：2）で精製し、環化体（570 mg, 64 %）を得た。環化体（20 mg, 0.05 mmol）をメタノール（2 mL）に溶解させ、20%水酸化パラジウム－炭素（10 mg）、ギ酸アンモニウム（20 mg, 0.35 mmol, 7.0 当量）を加えて 4 時間還流した。触媒を濾去した後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応溶液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 95：5）で精製し、標記化合物（10 mg, 23 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.82 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.94 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H, $J=11.2, 5.9$ Hz), 4.06 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.11 (t, 1H, $J=10.9$ Hz), 4.30 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 7.65 (s, 1H), 8.50 (d, 2H, $J=5.9$ Hz).

EI-MS : m/z 308 (M^+).

実施例 14: 2-シクロペンチル-4-シクロプロピルメチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 14)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 19 で得られた化合物 B9 (500 mg, 1.71 mmol) と参考例 9 で得られた化合物 A10 (350 mg, 2.32 mmol, 1.4 当量) から標記化合物のフリー体 (500 mg, 78 %) を得た。これを 4 mol/L 塩化水素－ジオキサン溶液で塩酸塩化し、エタノールで再結晶し、標記化合物 (540 mg, 71 %) を白色固体として得た。

融点 : 240-241 °C (エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.47-0.50 (m, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 6H), 2.06-2.20 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 3H), 3.92 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 4.06 (m, 1H), 4.34 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.87 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 8.86 (d, 2H, $J=6.3$ Hz).

IR (KBr) : 1720, 1673, 1637, 746 cm^{-1}

FAB-MS : m/z 391 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $C_{22}H_{26}N_6O \cdot 2HCl \cdot 1.2H_2O$ として

計算値 (%) : C, 54.48; H, 6.32; N, 17.33.

実測値 (%) : C, 54.51; H, 6.41; N, 17.14.

実施例 15 : 2-(*tert*-ブチル)-4-シクロプロピルメチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 15)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 20 で得られた化合物 B10 (700 mg, 2.45 mmol) と参考例 9 で得られた化合物 A10 (500 mg, 3.33 mmol, 1.4 当量) から標記化合物のフリー体を得た。これを 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、エタノールで再結晶することにより標記化合物 (380 mg, 35 %) を白色固体として得た。

融点 : 205-206 °C (エタノール)

1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 0.46-0.55 (m, 4H), 1.37 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 3.34-3.59 (m, 2H), 4.02 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 11.9, 6.3$ Hz), 4.51 (t, 1H, $J = 11.1$ Hz), 4.96 (m, 1H), 7.55 (brs, 1H), 8.15 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 8.76-8.85 (m, 2H), 11.0 (brs, 1H), 13.2 (brs, 1H).

IR (KBr) : 2983, 1716, 1673, 1589, 746 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 379 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $C_{21}H_{26}N_6O \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 50.81; H, 6.70; N, 16.93.

実測値 (%) : C, 51.15; H, 6.68; N, 16.76.

実施例 16 : 2-シクロペンチル-4-エチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-ピコリル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 16)

実施例 1 と同様の方法により、参考例 21 で得られた化合物 B11 (410 mg, 1.51 mmol) と参考例 9 で得られた化合物 A10 (310 mg, 2.00 mmol, 1.5 当量) から標記化合物のフリー体 (100 mg, 19 %) を得た。これを 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、ヘキサンとエタノールで再結晶することにより標

記化合物 (60 mg, 9 %) を得た。

融点 : 180-181 °C (ヘキサン-エタノール)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.25 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 3H), 3.95-4.15 (m, 3H), 4.32 (t, 1H, *J* = 10.7 Hz), 4.87 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 8.87 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz).

IR (KBr) : 1716, 1679, 1583, 1512, 742 cm⁻¹

TOF-MS : *m/z* 364 (M⁺).

元素分析 : C₂₀H₂₄N₆O · 2HCl · 2H₂O として

計算値 (%) : C, 50.74; H, 6.39; N, 17.75.

実測値 (%) : C, 51.15; H, 6.33; N, 17.51.

実施例 17 : 1-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-メチルスルホニルオキシメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 17)

化合物 B1 (1.17 g, 4.00 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (607 mg, 4.40 mmol, 1.1 当量) とベンジルブロミド (523 μ L, 4.40 mmol, 1.1 当量) を加えて室温で 1 時間攪拌した。さらにベンジルブロミド (48 μ L, 0.40 mmol, 0.1 当量) を加えて 60 °C で 1 時間攪拌した後、メタノールを加えた。反応液を酢酸エチル、水で分液し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製した。得られた褐色あめ状物質に *dl*-セリノール (547 mg, 6.00 mmol) を加え、150 °C で 4 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2~90 : 10) で精製した後、クロロホルム、ジエチルエーテルから再結晶して白色結晶 (500 mg) を得た。得られた結晶をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、メタンスルホニルクロリド (275 μ L, 3.54 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (923 μ L, 5.31 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルム、水で分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンから再結晶し、標記化合物 (500 mg, 26 %) を薄茶色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.73-1.81 (m, 10H), 2.84 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H, J = 11.2, 7.0 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.99 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H, J = 10.0, 5.1 Hz), 4.30 (dd, 1H, J = 10.0, 4.3 Hz), 4.53 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 5.53 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.26-7.35 (m, 3H).

実施例 18 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-メチルスルホニルオキシメチル-1-メトキシメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 18)

化合物 B1 (10.2 g, 34.8 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (10.6 g, 76.6 mmol, 2.2 当量) とクロロメチルメチルエーテル (5.30 mL, 70.1 mmol, 2.0 当量) を加えて 60 °C で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で分液し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、*dl*-セリノール (5.00 g, 36.2 mmol) を加えて 150 °C で 4 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 95 : 5 ~ 75 : 25) で精製し、橙色油状物 (10.0 g) を得た。得られた油状物をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (8.12 mL, 104 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (19.0 mL, 139 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルム-水で分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製し、標記化合物 (7.48 g, 49 %) を橙色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.69-2.05 (m, 10H), 3.05 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H, J = 11.6, 6.5 Hz), 3.94-4.06 (m, 3H), 4.27 (dd, 1H, J = 10.5, 5.7 Hz), 4.37 (dd, 1H, J = 10.5, 4.3 Hz), 4.59 (m, 1H), 5.59 (s, 2H).

実施例 19 : 2-シクロペンチル-8-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-1-メトキシメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-

オン (化合物 19)

実施例 18 で得られた化合物 18 (500 mg, 0.98 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、フタルイミドカリウム (485 mg, 2.62 mmol, 2.7 当量) を加えて 120 °C で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、ジクロロメタンとジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (500 mg, 78 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.59-1.99 (m, 10H), 3.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.70-3.98 (m, 6H), 4.69 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.73 (dd, 2H, *J* = 5.7, 3.2 Hz), 7.87 (dd, 2H, *J* = 5.7, 3.2 Hz).

実施例 20 : 8-アミノメチル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 20)

実施例 19 で得られた化合物 19 (574 mg, 1.31 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、ヒドラジン 1 水和物 (1 mL) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液をクロロホルム-水で分液し、有機層を 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (4 mL) とメタノール (4 mL) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノール-ジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (320 mg, 84 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.91 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.69-1.78 (m, 8H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.91-4.09 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H, *J* = 12.2, 6.2 Hz), 4.30 (t, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.73 (m, 1H), 8.44 (brs, 3H).

実施例 21 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(1-ピラゾリルメチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 21)

実施例 17 で得られた化合物 17 (100 mg, 0.21 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、ピラゾール (28 mg, 0.42 mmol, 2.0 当量) と炭酸セシウム (137 mg, 0.42 mmol, 2.0 当量) を加えて 120 °C で 2 時間攪拌した。

反応液を酢酸エチル、水で分液し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて生ずる白色固体 (66 mg) を濾取した。これをメタノール (1 mL) に溶解し、ギ酸アンモニウム (132 mg, 2.10 mmol) と 20%水酸化パラジウム-炭素 (30 mg) を加えて加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濃縮した後、さらにギ酸アンモニウム (150 mg) と 20%水酸化パラジウム-炭素 (50 mg) を加えて加熱還流下 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (40 mg, 52 %) を白色固体として得た。

融点 : 138-140 °C (酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.68-1.81 (m, 8H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H, *J* = 11.9, 6.2 Hz), 3.97-4.07 (m, 3H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

IR (CHCl₃) : 1686, 1655 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 368 (M⁺+1).

実施例 22 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(1-イミダゾリルメチル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 22)

実施例 21 と同様の方法により、実施例 17 で得られた化合物 17 (100 mg, 0.21 mmol) とイミダゾール (38 mg, 0.42 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (10 mg, 13 %) を白色固体として得た。

融点 : 158-160 °C (メタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.68-1.78 (m, 8H), 2.01-2.11 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, *J* = 11.3, 7.0 Hz), 3.94 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H, *J* = 14.0, 4.1 Hz), 4.52 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

IR (CHCl₃) : 1686, 1655 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 368 (M⁺+1).

実施例 23 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 23)

実施例 21 と同様の方法により、実施例 17 で得られた化合物 17 (200 mg, 0.42 mmol) と 1,2,4-トリアゾール (57 mg, 0.83 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (70 mg, 46 %) を白色固体として得た。

融点 : 225-230 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.71-1.82 (m, 8H), 2.04-2.14 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 3H), 4.09 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz), 4.38 (t, 2H, *J* = 4.3 Hz), 4.69 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

IR (CHCl₃) : 1687, 1654, 1649 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 369 (M⁺+1).

実施例 24 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(1-ピロリルメチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 24)

実施例 20 で得られた化合物 20 (100 mg, 0.26 mmol) と 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (67 μL, 0.51 mmol, 2.0 当量) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ 80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で分液し、有機層を水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (56 mg, 60 %) を淡黄色固体として得た。

融点 : 135-140 °C (酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.65-1.94 (m, 8H), 1.99-2.09 (m, 2H), 3.08 (quin, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.66 (m, 1H), 3.86-4.08 (m, 6H), 6.04 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz), 6.61 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz)

IR (CHCl₃) : 1689, 1653 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 367 (M⁺+1).

実施例 25 : 8-(1-ベンズイミダゾリルメチル)-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 25)

実施例 18 で得られた化合物 18 (100 mg, 0.23 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、ベンズイミダゾール (32 mg, 0.27 mmol, 1.2 当量) と炭酸セシウム (149 mg, 0.46 mmol, 2.0 当量) を加えて 120 °C で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で分液し、得られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (2 mL) を加え、100 °C で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮後、エタノールで共沸し、残渣をジクロロメタン、ジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (40 mg, 42 %) を淡黄色固体として得た。

融点 : 185-190 °C (ジクロロメタン-エーテル)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.71-1.86 (m, 8H), 2.09-2.19 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.31-3.63 (m, 2H), 4.08 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.37 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.80-7.93 (m, 2H), 8.27 (s, 1H).

IR (CHCl₃): 1720, 1678, 1589 cm⁻¹

FAB-MS: *m/z* 418 (M⁺+1).

実施例 26 : 8-クロロメチル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 26)

化合物 B1 (799 mg, 2.74 mmol) と *dl*-セリノール (846 mg, 9.30 mmol, 3.4 当量) を混合し、150 °C で 4 時間加熱攪拌した。アセトン (50 mL)、メタノール (1 mL) を加えて攪拌した後、結晶を濾取し、さらにアセトンで洗浄して付加体 (化合物 26a) (764 mg, 84 %) を得た。化合物 26a (728 mg, 2.15 mmol) に塩化チオニル (10 mL) を加え、60 °C で 3.5 時間加熱攪拌した。過剰の塩化チオニルを留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和してクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製後、4 mol/L 塩化水素-メタノール溶液を加えて濃縮した。酢酸エチル、ヘキサンで結晶化をし、標記化合物 (703 mg, 98 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.62-1.91 (m, 8H), 2.00-2.13 (m, 2H), 3.17 (quin, 1H, $J = 7.9$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.9$ Hz), 3.70 (dd, 1H, $J = 11.2, 4.3$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J = 11.5, 9.9$ Hz), 4.59 (m, 1H).

EI-MS : m/z 335 (M^+).

実施例 27: 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-フェニルアミノメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 27)

実施例 26 で得られた化合物 26 (12 mg, 0.04 mmol) に水 (3 mL)、アニリン (20 mg, 0.24 mmol, 6.0 当量)、炭酸水素ナトリウム (62 mg, 0.74 mmol, 18.5 当量) を加えて 70 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製後、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮した。アセトン、メタノールで結晶化を行い標記化合物 (3 mg, 19 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.63-1.87 (m, 8H), 1.99-2.11 (m, 2H), 3.15 (quin, 1H, $J = 7.9$ Hz), 3.24 (dd, 1H, $J = 12.9, 6.9$ Hz), 3.39 (dd, 1H, $J = 12.9, 4.6$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.9$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (dd, 1H, $J = 11.2, 9.9$ Hz), 4.47 (m, 1H), 6.61 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 6.71 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.13 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz).

EI-MS : m/z 392 (M^+).

実施例 28 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-ピペリジノメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 28)

実施例 26 で得られた化合物 26 (49 mg, 0.14 mmol) をジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に溶解させ、ピペリジン (100 μL , 1.01 mmol, 7.2 当量) を加えて 80 °C で 3.5 時間加熱攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製後、4 mol/L 塩化水素、酢酸エチル溶液を加えて濃縮した。アセトンで結晶化を行い標記化合物 (31 mg, 48 %) を白色固体として得た。

融点 : 250-255 °C (アセトン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.35-1.62 (m, 4H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 6H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.43 (br, 5H), 2.54 (dd, 1H, *J* = 12.5, 6.9 Hz), 3.17 (quin, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.89 (dd, 1H, *J* = 11.3, 6.3 Hz), 4.06 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.15 (dd, 1H, *J* = 11.2, 9.6 Hz), 4.39 (dq, 1H, *J* = 9.6, 6.6 Hz).

IR (KBr) : 1716, 1707, 1701, 1684, 1676, 1655, 1589 cm⁻¹

EI-MS : m/z 384 (M⁺).

実施例 29 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(1-ピロリジニルメチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 29)

実施例 28 と同様の方法により、実施例 26 で得られた化合物 26 (50 mg, 0.16 mmol) とピロリジン (100 μL, 1.20 mmol, 7.5 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮後、アセトンで結晶化を行い標記化合物 (24 mg, 34 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.60-1.94 (m, 12H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.56 (br, 5H), 2.74 (dd, 1H, *J* = 12.2, 6.9 Hz), 3.18 (quin, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.90 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.6 Hz), 4.05 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 4.16 (t, 1H, *J* = 10.3 Hz), 4.36 (dq, 1H, *J* = 6.6, 3.0 Hz).

EI-MS : m/z 370 (M⁺).

実施例 30 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-モルホリノメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 30)

実施例 28 と同様の方法により、実施例 26 で得られた化合物 26 (50 mg, 0.16 mmol) とモルホリン (100 μL, 1.14 mmol, 7.1 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮後、アセトンで結

晶化を行い標記化合物 (21 mg, 29 %) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.61-1.91 (m, 8H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H, *J* = 12.9, 7.3 Hz), 2.53 (br, 4H), 2.62 (dd, 1H, *J* = 12.9, 7.3 Hz), 3.17 (quin, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.70 (br, 4H), 3.88 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.6 Hz), 4.02 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.11 (dd, 1H, *J* = 11.2, 9.9 Hz), 4.40 (dq, 1H, *J* = 9.6, 6.9 Hz).

EI-MS : *m/z* 386 (M⁺).

実施例 31 : 8-(4-ベンジル-1-ピペラジニルメチル)-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン 3 塩酸塩 (化合物 31)

実施例 28 と同様の方法により、実施例 26 で得られた化合物 26 (54 mg, 0.16 mmol) と 1-ベンジルピペラジン (100 μL, 0.58 mmol, 3.6 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮後、アセトンで結晶化を行い標記化合物 (21 mg, 23 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.59-1.93 (m, 8H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.40-2.69 (m, 10H), 3.19 (quin, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, *J* = 11.3, 6.3 Hz), 4.05 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.14 (dd, 1H, *J* = 11.3, 9.9 Hz), 4.39 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H).

EI-MS : *m/z* 475 (M⁺).

実施例 32 : 2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-8-(4-フェニル-1-ピペラジニルメチル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン 3 塩酸塩 (化合物 32)

実施例 28 と同様の方法により、実施例 26 で得られた化合物 26 (53 mg, 0.16 mmol) と 1-フェニルピペラジン (100 μL, 0.65 mmol, 4.1 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮後、メタノールとアセトンで結晶化を行い標記化合物 (33 mg, 37 %) を白色固体として得た。

融点 : 190-195 °C (メタノール-アセトン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.58-1.89 (m, 8H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H, *J* = 12.9, 6.9 Hz), 2.66 (dd, 1H, *J* = 12.9, 5.9 Hz), 2.55-2.75 (m, 4 H), 3.18 (br, 5H), 3.91 (dd, 1H, *J* = 12.2, 6.3 Hz), 4.03 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 4.14 (dd, 1H, *J* = 12.2, 9.9 Hz), 4.43 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.27 (dd, 2H, *J* = 8.8, 7.3 Hz).

IR (KBr) : 1722, 1709, 1693, 1664, 1587, 1558, 1508 cm⁻¹

EI-MS : *m/z* 461 (M⁺).

元素分析 : C₂₆H₃₅N₇O · 3.0 HCl · 1.0 H₂O · 0.1 C₃H₆O として

計算値 (%) : C, 53.11; H, 6.88; N, 16.48.

実測値 (%) : C, 53.08; H, 6.95; N, 16.52.

実施例 33 : 8-(4-ベンジルピペリジノメチル)-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 33)

実施例 28 と同様の方法により実施例 26 で得られた化合物 26 (53 mg, 0.16 mmol) と 4-ベンジルピペリジン (100 μL, 0.59 mmol, 3.7 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮後、アセトンで結晶化を行い標記化合物 (41 mg, 48 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.25 (m, 2H), 1.40-2.15 (m, 14H), 2.40 (dd, 1H, *J* = 11.5, 6.9 Hz), 2.51 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.56 (dd, 1H, *J* = 11.5, 7.4 Hz), 2.85 (d, 2H, *J* = 11.2 Hz), 3.18 (quin, 1H, *J* = 8.2 Hz), 3.87 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.2 Hz), 4.05 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.12 (dd, 1H, *J* = 11.2, 9.5 Hz), 4.36 (quin, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.20-7.34 (m, 3H).

EI-MS : *m/z* 474 (M⁺).

実施例 34 : 8-ベンジルアミノメチル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 2 塩酸塩 (化合物 34)

実施例 28 と同様の方法により実施例 26 で得られた化合物 26 (40 mg, 0.12 mmol) とベンジルアミン (100 μL, 0.91 mmol, 7.6 当量) から標記化合物のフリ

一体を得、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えて濃縮後、アセトンで結晶化を行い標記化合物 (9 mg, 16 %) を白色固体として得た。

融点 : 225-235 °C (アセトン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.57-1.91 (m, 8H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, *J* = 12.1, 6.9 Hz), 2.86 (dd, 1H, *J* = 12.1, 4.9 Hz), 3.15 (quin, 1H, *J* = 7.3 Hz), 3.79 (dd, 1H, *J* = 10.8, 3.3 Hz), 3.82 (d, 2H, *J* = 4.6 Hz), 4.00 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.06 (dd, 1H, *J* = 10.8, 9.9 Hz), 4.37 (m, 1H), 7.21 (m, 5H).

IR (KBr) : 1718, 1674, 1655, 1516, 1508, 1458, 1394, 1363 cm⁻¹

EI-MS : *m/z* 406 (M⁺).

実施例 35 : (*R*)-1,8-ジベンジル-2-ブロモ-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 35)

実施例 13 で得られる化合物 13a (6.65 g, 21.2 mmol) に (*R*)-フェニルアラニノール (4.80 g, 31.7 mmol, 1.5 当量) を加え、150 °Cで 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1~100 : 3) で精製し、付加体 (2.66 g, 30 %) を得た。付加体 (2.66 g, 6.37 mmol) に塩化チオニル (5 mL) を加え、60 °Cで 2.5 時間加熱攪拌した。塩化チオニルを留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和してクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、(*R*)-1,8-ジベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 35a) (1.75 g, 69 %) を得た。化合物 35a (1.75 g, 4.38 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解させ、-78 °Cで 1.54 mol/L リチウムジイソプロピルアミドのシクロヘキサン溶液 (4.38 mL, 6.75 mmol, 1.5 当量) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に四臭化炭素 (2.18 g, 6.65 mmol, 1.5 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加えて -78 °Cで 1 時間、さらに室温まで昇温し 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽

和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 99.5 : 0.5）で精製後、濃縮し、残渣にアセトンとジエチルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し減圧乾燥し、標記化合物（1.51 g, 72 %）を白色結晶として得た。

融点：200-206 °C（アセトン-ジエチルエーテル）

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.72 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 2.75 (dd, 1H, $J = 13.6, 8.3$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J = 13.6, 5.7$ Hz), 3.64 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.9$ Hz), 3.84 (dd, 1H, $J = 11.2, 9.9$ Hz), 3.88 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 4.55 (m, 1H), 5.46 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 5.53 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 7.17-7.30 (m, 6 H), 7.33-7.42 (m, 4H).

IR (KBr) : 1693, 1682, 1666, 1655, 1587, 1520, 1441, 1367 cm^{-1}

EI-MS : m/z 478 ($\text{M}^+ + 1$).

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O} \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 59.58; H, 5.12; N, 14.48.

実測値 (%) : C, 59.59; H, 4.98; N, 14.21.

実施例 36 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-1-メトキシメチル-2-メチルチオ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 36)

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (*J. Heterocycl. Chem.*), 30 巻、241 頁、1993年に記載の方法で得られる 6-メチルチオ-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (化合物 B8) (11.8 g, 52.5 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (200 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (1.51 g, 63.0 mmol, 1.2 当量) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応溶液にクロロメチルメチルエーテル (4.85 mL, 63.9 mmol, 1.2 当量) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し、メトキシメチル付加体を得た。メトキシメチル付加体から、実施例 35 と同様の方法で得られる (*R*)-8-ベンジル-2-ブromo-7,8-ジヒドロ-1-メトキシメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イ

ミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 36a) (2.81 g, 6.52 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (26 mL) に溶解させ、メチルメルカプタンナトリウム塩の約 15%水溶液 (6.10 mL, 13.1 mmol, 2.0 当量) を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。反応残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製後濃縮し、残渣にアセトニトリルを加えて析出する結晶を濾取し、標記化合物 (2.17 g, 84 %) を白色結晶として得た。

融点 : 110-112 °C (アセトニトリル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.74 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.68 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H, *J* = 13.6, 8.6 Hz), 3.14 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.3 Hz), 3.43 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.9 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J* = 11.2, 9.9 Hz), 3.93 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.55 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz), 5.60 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz), 7.18-7.31 (m, 5H).

IR (KBr) : 1714, 1693, 1648, 1560, 1541, 1516, 1389, 1320, 1122 cm⁻¹

EI-MS : *m/z* 400 (*M*⁺+1).

元素分析 : C₂₀H₂₅N₅O₂S とし

計算値 (%) : C, 60.13; H, 6.31; N, 17.53.

実測値 (%) : C, 59.95; H, 6.38; N, 17.44.

実施例 37 : (*R*)-1,8-ジベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-2-(1-ピロリジニル)イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 37)

実施例 35 で得られた化合物 35 (500 mg, 1.05 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (430 mg, 3.11 mmol, 3.0 当量)、ピロリジン (260 μL, 3.11 mmol, 3.0 当量) を加えて 100 °C で 3.5 時間加熱攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1~97 : 3) で精製し、残渣にアセトンとジエチルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し、標記化合物 (467 mg, 95 %)

を白色結晶として得た。

融点：124-125 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.74 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.87 (quin, 4H, $J=3.3$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $J=13.6, 8.3$ Hz), 3.04 (dd, 1H, $J=13.6, 5.3$ Hz), 3.46 (t, 4H, $J=6.6$ Hz), 3.60 (dd, 1H, $J=10.9, 6.6$ Hz), 3.76 (dd, 1H, $J=10.9, 9.9$ Hz), 3.88 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.46 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, $J=16.8$ Hz), 5.57 (d, 1H, $J=16.8$ Hz), 7.10-7.36 (m, 10H).

IR (KBr) : 1687, 1660, 1604, 1549, 1510, 1491, 1454, 1404, 1354, 1259 cm^{-1}

EI-MS : m/z 469 (M^{++1}).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 70.95; H, 6.93; N, 17.73.

実測値 (%) : C, 70.97; H, 7.07; N, 17.81.

実施例 38 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-2-(1-ピロリジニル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 38)

実施例 37 で得られた化合物 37 (329 mg, 7.03 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、ギ酸アンモニウム (950 mg, 15.0 mmol, 2.0 当量) と 20%水酸化パラジウム-炭素 (50 mg) を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 90 : 10) で精製した。溶媒を留去した後 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (4 mL) とメタノール (4 mL) を加えて濃縮した。アセトンとジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (75 mg, 28 %) を白色結晶として得た。

融点 : 248-250 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.75 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.03-2.08 (m, 4H), 2.94 (dd, 1H, $J=13.8, 7.9$ Hz), 3.19 (dd, 1H, $J=13.8, 4.6$ Hz), 3.63 (t, 4H, $J=6.6$ Hz), 3.99 (dd, 1H, $J=11.5, 6.9$ Hz), 4.00 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.12 (dd, 1H, $J=11.5, 9.2$ Hz), 4.57 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 9.88 (brs, 1H).

IR (KBr) : 1714, 1680, 1628, 1568, 1518, 1458, 1441, 1396, 1348, 1300 cm^{-1}

EI-MS : m/z 379 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $C_{21}H_{26}N_6O \cdot HCl \cdot 0.3 H_2O$ として

計算値 (%) : C, 60.01; H, 6.62; N, 19.99.

実測値 (%) : C, 60.07; H, 6.73; N, 20.09.

実施例 39 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-モルホリノ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 39)

実施例 37 と同様の方法により、実施例 36 で得られた化合物 36a (100 mg, 0.23 mmol) とモルホリン (120 μ L, 1.38 mmol, 6.0 当量) から付加体を得た。得られた付加体に 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (5 mL) とメタノール (5 mL) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、アセトンとジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (33 mg, 32 %) を白色結晶として得た。

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.74 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.94 (dd, 1H, $J=13.8, 7.9$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J=13.8, 4.6$ Hz), 3.62 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H, $J=11.6, 6.6$ Hz), 3.98 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.11 (dd, 1H, $J=11.6, 9.3$ Hz), 4.56 (m, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 9.87 (brs, 1H).

EI-MS : m/z 394 (M^{+}).

実施例 40 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 40)

実施例 35 で得られた化合物 35a (9.28 g, 24.1 mmol) をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解させ、-78 $^{\circ}C$ で 1.48 mol/L のリチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液 (73.0 mL, 34.8 mmol, 1.5 当量) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液にシクロペンタノン (3.80 g, 45.2 mmol, 1.9 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を加えて -78 $^{\circ}C$ で 1 時間、さらに室温まで昇温し、20 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して付加体 (3.32 g, 30 %) を得た。付加体 40a (3.04 g, 6.29 mmol) をメタノー

ル (100 mL) に溶解させ、ギ酸アンモニウム (1.18 g, 18.7 mmol, 3.0 当量)、20% 水酸化パラジウム-炭素 (600 mg) を加えて加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製した。溶媒を留去した後、酢酸エチルから結晶化し、標記化合物 (2.22 g, 90 %) を白色結晶として得た。

融点 : 110-115 °C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.73-2.04 (m, 8H), 2.15-2.36 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H, $J = 13.4, 6.3$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.1$ Hz), 3.73 (dd, 1H, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 3.93-4.16 (m, 4H), 7.10-7.29 (m, 5H).

IR (KBr) : 1695, 1653, 1541, 1497, 1454, 1265 cm^{-1}

EI-MS : m/z 394 ($\text{M}^+ + 1$).

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 66.85; H, 6.94; N, 17.72.

実測値 (%) : C, 66.83; H, 7.23; N, 17.54.

実施例 41 : (*R*)-1,8-ジベンジル-2-ホルミル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*f*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 41)

実施例 35 で得られた化合物 35a (3.45 g, 8.96 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、-78 °C で 1.50 mol/L のリチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液 (9.0 mL, 13.5 mmol, 1.5 当量) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に *N,N*-ジメチルホルムアミド (2.83 g, 38.7 mmol, 4.3 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加えて -78 °C で 1 時間、さらに室温まで昇温して 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 33 : 67 ~ 50 : 50) で精製し、残渣に酢酸エチルを加えて析出する結晶を濾取し、標記化合物 (3.31 g, 89 %) を白色結晶として得た。

融点 : 184-185 °C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.75 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz),

2.79 (dd, 1H, $J=13.5, 7.9$ Hz), 3.15 (dd, 1H, $J=13.5, 5.6$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J=11.3, 7.3$ Hz), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.91 (d, 1H, $J=14.2$ Hz), 6.01 (d, 1H, $J=14.2$ Hz), 7.18-7.46 (m, 10H), 9.81 (s, 1H).

IR (KBr) : 1718, 1703, 1693, 1660, 1649, 1572, 1560, 1543, 1467, 1344 cm^{-1}

EI-MS : m/z 428 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 69.07; H, 5.98; N, 16.11.

実測値 (%) : C, 69.09; H, 5.89; N, 15.94.

実施例 42 : (*R*)-1,8-ジベンジル-2-クロロメチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 42)

実施例 41 で得られた化合物 41 (2.71 g, 6.55 mmol) をジクロロメタン (25 mL)、エタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 65.6 mmol, 1.0 当量) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後、溶媒を留去しアルコール体 (1.76 g) を得、アルコール体に塩化チオニル (10.0 mL, 51.5 mmol) を加えて 60 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99.5 : 0.5) で精製し、残渣にアセトンとジエチルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し、標記化合物 (1.45 g, 49 %) を白色結晶として得た。

融点 : 112-113 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.74 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.73 (dd, 1H, $J=13.5, 8.2$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J=13.5, 5.3$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J=10.9, 6.6$ Hz), 3.84 (dd, 1H, $J=10.9, 9.9$ Hz), 3.90 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.47 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 5.64 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 5.68 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 7.16-7.41 (m, 10H).

IR (KBr) : 1684, 1672, 1581, 1525, 1454, 1425, 1392, 1336, 1265, 743 cm^{-1}

EI-MS : m/z 447 (M^+).

元素分析 : $C_{25}H_{26}ClN_5O \cdot 0.2 H_2O$ として

計算値 (%) : C, 66.50; H, 5.89; N, 15.51.

実測値 (%) : C, 66.51; H, 5.84; N, 15.39.

実施例 43 : (*R*)-8-ベンジル-2-ジメチルアミノメチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 43)

実施例 42 で得られた化合物 42 (60 mg, 0.134 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、2 mol/L ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (200 μ L, 0.401 mmol, 3.1 当量) を加え、70 °Cで 5.5 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1~97 : 3) で精製し、実施例 40 の 付加体40a から化合物 40 を得たのと同様の方法により標記化合物 (7 mg, 19 %) を得た。

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.81 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.30 (s, 6H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.57 (d, 1H, $J=14.2$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J=14.2$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $J=13.3, 6.6$ Hz), 4.02 (dd, 1H, $J=13.9, 9.9$ Hz), 4.06 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.17 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 5H).

EI-MS : m/z 366 (M^+).

実施例 44 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-ピペリジノメチル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 44)

実施例 43 と同様の方法により、実施例 42 で得られた化合物 42 (60 mg, 0.134 mmol) とピペリジン (100 μ L, 1.01 mmol, 7.8 当量) から標記化合物 (18 mg, 33 %) を得た。

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.82 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.55-2.57 (m, 4H), 2.92 (dd, 1H, $J=13.6, 6.6$ Hz), 3.08 (dd, 1H, $J=13.6, 7.0$ Hz), 3.73 (s, 2H), 3.88 (dd, 1H, $J=13.6, 7.0$ Hz), 4.02-4.13 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H).

EI-MS : m/z 406 (M^+).

実施例 45 : (*R*)-8-ベンジル-2-エトキシメチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 45)

参考例 22 で得られた化合物 B12 (20.0 g, 70.8 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (16.1 g, 106 mmol, 1.5 当量) を 150 °C で 5 時間攪拌した。得られた反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1~95 : 5) で精製し付加体 (27.1 g, 99%) を得た。付加体 (27.1 g, 70.3 mmol) に塩化チオニル (50 mL, 685 mmol, 9.7 当量) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを留去し、得られた残渣にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99.5 : 0.5) で精製し、標記化合物のフリー体 (化合物 45a) (22.8 g, 88 %) を得た。化合物 45a (22.8 g, 61.9 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液にフマル酸 (3.47 g, 29.9 mmol, 0.5 当量) を加えて溶媒を留去した後、アセトンとジエチルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し、標記化合物 (18.0 g, 60 %) を白色結晶として得た。

また標記化合物のフリー体 (化合物 45a) は以下の方法によっても得られた。
実施例 42 で得られた化合物 42 (60 mg, 0.134 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解させ、21%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (100 μ L, 0.312 mmol, 2.4 当量) を加えて 70 °C で 3 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1~97 : 3) で精製した。以降、実施例 40 の付加体 40a から化合物 40 を得たのと同様の方法により標記化合物のフリー体 (化合物 45a) (18 mg, 36 %) を得た。

融点 : 168-170 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.33 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.78 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.00 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.9 Hz), 3.21 (dd, 1H, *J* = 13.8, 4.9 Hz), 3.69 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz), 4.03 (dd, 1H, *J* = 11.9, 6.6 Hz), 4.06 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 4.18 (dd, 1H, *J* = 11.9, 9.6 Hz), 4.69 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.88 (s, 2H),

7.18-7.36(m, 5H), 8.48 (br, 1H).

IR (KBr) 1708, 1691, 1637, 1541, 1456, 1379, 1299 cm^{-1}

EI-MS : m/z 368 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 61.84; H, 6.42; N, 16.39.

実測値 (%) : C, 61.92; H, 6.49; N, 16.53.

実施例 46 : (*R*)-8-ベンジル-2-[(4*R*,5*R*)-ジメチル-1,3-ジオキサシクロペンタン-2-イル]-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 46)

実施例 41 で得られた化合物 41 (150 mg, 0.351 mmol) をトルエン (25 mL) に溶解させ、(2*R*, 3*R*)-ブタンジオール (100 mg, 1.11 mmol, 3.2 当量)、*p*-トルエンスルホン酸・1 水和物 (70 mg, 0.368 mmol, 1.0 当量) を加えて 3.5 時間加熱還流した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた付加体 (156 mg, 0.313 mmol) から、実施例 40 の付加体 40a から化合物 40 を得たのと同様の方法により標記化合物 (48 mg, 33 %) を白色結晶として得た。

融点 : 169-170 °C (アセトン)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.31 (d, 3H, $J=5.9$ Hz), 1.34 (d, 3H, $J=5.9$ Hz), 1.89 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.83-2.87 (m, 2H), 3.79 (dq, 1H, $J=7.9, 5.9$ Hz), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.09-4.19 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.09-7.19 (m, 5H).

IR (KBr) 1711, 1689, 1670, 1648, 1548, 1456, 1273 cm^{-1}

EI-MS : m/z 410 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 63.97; H, 6.69; N, 16.95.

実測値 (%) : C, 63.92; H, 6.73; N, 17.11.

実施例 47 : (*R*)-1,8-ジベンジル-7,8-ジヒドロ-2-メトキシカルボニル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 47)

実施例 35 で得られた化合物 35a (3.95 g, 9.90 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、-78 °C下 1.50 mol/L のリチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液 (9.9 mL, 14.9 mmol, 1.5 当量) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液にドライアイスから発生する二酸化炭素を注入し、室温下 1 時間攪拌した。反応溶液に 1 mol/L 塩酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5~10 : 1) で精製し、残渣にアセトンとジエチルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し、(*R*)-1,8-ジベンジル-2-カルボキシ-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 47a) (1.13 g, 26 %) を得た。化合物 47a (740 mg, 1.67 mmol) に塩化チオニル (10.0 mL, 137 mmol, 82 当量) を加えて 60 °Cで 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、反応残渣にメタノール (3 mL) を加えて濃縮した。残渣を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、標記化合物 (211 mg, 28 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.74 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.7, 7.8 Hz), 3.06 (dd, 1H, *J* = 13.7, 5.4 Hz), 3.67 (dd, 1H, *J* = 11.1, 7.0 Hz), 3.87 (dd, 1H, *J* = 11.1, 10.0 Hz), 3.92-3.99 (m, 5H), 4.61 (m, 1H), 6.01 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 6.09 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 7.16-7.35 (m, 10H).

EI-MS : *m/z* 458 (*M*⁺+1).

実施例 48 : (*R*)-1,8-ジベンジル-7,8-ジヒドロ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 48)

実施例 47 で得られた化合物 47 (100 mg, 0.218 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し 3.0 mol/L メチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (500 μL, 1.50 mmol, 6.8 当量) を加えて室温下 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、標記化合物 (60 mg, 60 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.74 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (dd, 1H, $J = 13.5, 7.9$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 13.5, 5.6$ Hz), 3.60 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.9$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J = 11.2, 9.9$ Hz), 3.91 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.45 (m, 1H), 5.82 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.03-7.37 (m, 10H).

EI-MS : m/z 458 (M^{+1}).

実施例 49 : (*R*)- 8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-ピペリジノカルボニル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 49)

実施例 47 で得られた化合物 47a (70 mg, 0.158 mmol) をクロロホルム (2 mL) に溶解させ、塩化チオニル ($40\mu\text{L}$, 0.548 mmol, 3.4 当量) を加えて 60 °C で 30 分間攪拌した。反応溶液にピペリジン ($320\mu\text{L}$, 3.24 mmol, 20 当量) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製した。以降、実施例 40 の付加体 40a から化合物 40 を得たのと同様の方法により標記化合物 (17 mg, 26 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.50-1.75 (m, 6H), 1.82 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.5$ Hz), 3.06 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.1$ Hz), 3.67-4.19 (m, 8H), 5.05 (m, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H).

EI-MS : m/z 421 (M^{+1}).

実施例 50 : (*R*)- 8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-モルホリノカルボニル-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 50)

実施例 49 と同様の方法により、実施例 47 で得られた化合物 47a (50 mg, 0.113 mmol) とモルホリン ($100\mu\text{L}$, 1.15 mmol, 10 当量) から標記化合物 (15 mg, 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.82 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.81 (dd, 1H, $J = 13.2, 7.9$ Hz), 3.03 (dd, 1H, $J = 13.2, 5.6$ Hz), 3.67-3.96 (m, 4H), 3.98-4.25 (m, 8H), 5.04 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 5H).

EI-MS : m/z 423 (M^{++1}).

実施例 51 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン *D*-酒石酸塩 (化合物 51)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 23 で得られた化合物 B13 (1.00 g, 3.40 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (770 mg, 5.10 mmol, 1.5 当量) から付加体 (1.38 g, 99%) を得た。付加体 (1.00 g, 2.52 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (390 μ L, 5.01 mmol, 2.0 当量) とピリジン (200 μ L, 2.50 mmol, 1.0 当量) を加え、室温で 20 時間攪拌した。さらにメタンスルホニルクロリド (390 μ L, 5.01 mmol, 2.0 当量) とピリジン (200 μ L) を加えて 24 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 1 時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製し、標記化合物のフリー体を得た。フリー体のメタノール溶液に *D*-酒石酸を加えて塩化を行い、標記化合物 (250 mg, 5 %) を得た。

融点 : 148-149 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.94-0.99 (m, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.92-4.24 (m, 6H), 4.45 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H, $J = 7.9, 5.6$ Hz), 7.23-7.31 (m, 5H).

IR (KBr) 1734, 1720, 1711, 1703, 1670 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 380 (M^{++1}).

実施例 52 : (*R*)-8-ベンジル-2-(1-エトキシエチル)-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 52)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 24 で得られた化合物 B14 (500 mg, 1.69 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (380 mg, 2.51 mmol, 1.5 当量) から標記化合物のフリー体を得、フマル酸で塩化を行い、標記化合物 (77 mg, 4 %) を白色結晶として得た。

融点 : 165-170 °C (酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.60 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.77 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.98 (dd, 1H, *J* = 13.9, 7.9 Hz), 3.23 (brd, 1H, *J* = 13.9 Hz), 3.57 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz), 4.00 (dd, 1H, *J* = 11.9, 6.9 Hz), 4.07 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.14 (t, 1H, *J* = 11.8 Hz), 4.67 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz), 6.91 (s, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H).

IR (KBr) 1738, 1716, 1699, 1687, 1674, 1651, 1583, 1367, 1271 cm⁻¹.

EI-MS : *m/z* 382 (M⁺+1).

元素分析 : C₂₁H₂₇N₅O₂ · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.3 H₂O として

計算値 (%) : C, 62.09; H, 6.71; N, 15.74.

実測値 (%) : C, 62.20; H, 6.72; N, 15.32.

実施例 53 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 53)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 25 で得られた化合物 B15 (230 mg, 0.752 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (170 mg, 1.18 mmol, 1.6 当量) から標記化合物のフリー体 (250 mg, 85 %) を得た。4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (120 mg, 37 %) を得た。

融点 : 226-227 °C (ジオキサン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 4H), 3.01 (dd, 1H, *J* = 13.9, 7.9 Hz), 3.12 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, *J* = 13.9, 4.6 Hz), 3.53 (dt, 2H, *J* = 11.6, 2.6 Hz), 4.03-4.12 (m, 5H), 4.23 (dd, 1H, *J* = 11.9, 9.9 Hz), 4.71 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 11.4 (brs, 1H), 13.9 (brs, 1H).

IR (KBr) 2996, 1703, 1668, 744, 727 cm⁻¹

TOF-MS : *m/z* 394 (M⁺+1).

元素分析 ; C₂₂H₂₇N₅O₂ · HCl として:

計算値 (%) : C, 61.46; H, 6.56; N, 16.29.

実測値 (%) : C, 61.34; H, 6.94; N, 16.16.

実施例 54 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-(*trans*-4-ヒドロキシヘキシル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 54)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 26 で得られた化合物 B16 (1.00 g, 3.25 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (740 mg, 4.89 mmol, 1.5 当量) からケトン体 (940 mg, 98 %) を得、ケトン体 (300 mg, 0.741 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (28 mg, 0.741 mmol, 1.0 当量) を氷冷下加えた。氷浴を取り、室温に昇温して 20 時間攪拌した。少量のアセトンを加えて攪拌後、溶媒を減圧留去し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分液した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、標記化合物のフリー体 (170 mg, 56 %) を得た。フリー体 (70 mg, 0.172 mmol) を 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、標記化合物 (60 mg, 80 %) を得た。

融点 : 115-116 °C (ジオキサン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.40-1.83 (m, 6H), 2.11-2.24 (m, 4H), 2.84 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 3.3, 3.3 Hz), 3.01 (dd, 1H, *J* = 13.9, 7.9 Hz), 3.23 (dd, 2H, *J* = 13.9, 4.8 Hz), 3.72 (m, 1H), 4.02-4.26 (m, 4H), 4.68 (m, 1H), 7.26-7.64 (m, 5H), 11.3 (brs, 1H), 13.8 (brs, 1H).

IR (KBr) 2937, 1716, 1670, 752 cm⁻¹

TOF-MS : *m/z* 408 (M⁺⁺¹).

元素分析 ; C₂₂H₂₉N₅O₂ · HCl · 2H₂Oとして:

計算値 (%): C, 57.55; H, 7.14; N, 14.59.

実測値 (%): C, 57.97; H, 7.34; N, 14.43.

実施例 55 : (*R*)-8-ベンジル-2-(1,3-ジオキサラン-2-スピロシクロペンタン-2'-イル)-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 55)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 27 で得られた化合物 B17 (1.50 g,

4.29 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (970 mg, 6.44 mmol, 1.5 当量) から標記化合物 (720 mg, 39 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (dt, 3H, *J* = 7.4, 2.7 Hz), 1.72-2.09 (m, 6H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.84 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.5 Hz), 3.06 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.65-4.05 (m, 8H), 4.43 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H).

IR (KBr) 1714, 1683, 1587, 746, 704 cm⁻¹

TOF-MS : m/z 436 (M⁺+1).

実施例 56 : (*R*)-8-ベンジル-2-ベンジルオキシメチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 56)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 28 で得られた化合物 B18 (250 mg, 0.726 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (130 mg, 0.860 mmol, 1.2 当量) から標記化合物のフリー体 (109 mg) を得、フリー体とフマル酸から標記化合物 (62 mg, 18 %) を白色結晶として得た。

融点 : 130-132 °C (酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.78 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.99 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.6 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* = 13.8, 5.0 Hz), 4.01 (dd, 1H, *J* = 11.6, 6.3 Hz), 4.06 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J* = 11.9, 9.9 Hz), 4.65 (m, 1H), 4.70 (s, 4H), 6.91 (s, 2H), 7.22-7.46 (m, 10H).

IR (KBr) 1716, 1675, 1654, 1578, 1454, 1365 cm⁻¹

EI-MS : m/z 430 (M⁺+1).

元素分析 : C₂₅H₂₇N₅O₂ · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.3 H₂O として

計算値 (%) : C, 65.79; H, 6.05; N, 14.21.

実測値 (%) : C, 65.60; H, 6.02; N, 14.76.

実施例 57 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-(α-メトキシベンジル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 57)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 29 で得られた化合物 B19 (176 mg, 0.511 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (120 mg, 0.794 mmol, 1.5 当量) か

ら標記化合物のフリー体 (111 mg) を得、フリー体とフマル酸から標記化合物 (20 mg, 8 %) を白色結晶として得た。

融点 : 160-162 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.75 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.99 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.9 Hz), 3.21 (dd, 1H, *J* = 13.9, 5.6 Hz), 3.49 (s, 3H), 4.07 (dd, 1H, *J* = 11.6, 6.3 Hz), 4.14 (t, 2H, *J* = 13.9 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J* = 11.9, 9.9 Hz), 4.65 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 8H), 7.60 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz).

IR (KBr) 1722, 1713, 1691, 1678, 1666, 1643, 1581, 1365 cm⁻¹

EI-MS : m/z 430 (M⁺).

元素分析 : C₂₅H₂₇N₅O₂ · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.5 H₂O として

計算値 (%) : C, 65.30; H, 6.09; N, 14.10.

実測値 (%) : C, 65.38; H, 6.20; N, 14.19.

実施例 58 : (*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 58)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 30 で得られた化合物 B20 (750 mg, 2.66 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (610 mg, 4.03 mmol, 1.5 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、標記化合物 (820 mg 76 %) を得た。

融点 : 150-151 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.72-1.83 (m, 2H), 3.00 (dd, 1H, *J* = 13.9, 7.9 Hz), 3.14 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.24 (dd, 1H, *J* = 13.9, 4.6 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.81 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.06 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.07 (dd, 1H, *J* = 6.9, 5.9 Hz), 4.21 (dd, 1H, *J* = 11.9, 9.9 Hz), 4.71 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 11.8 (brs, 1H), 13.6 (brs, 1H).

IR (KBr) 2832, 1714, 1678, 744, 725 cm⁻¹

TOF-MS : m/z 368 (M⁺⁺1).

元素分析 ; C₂₀H₂₅N₅O₂ · HClとして:

計算値 (%): C, 59.47; H, 6.49; N, 17.34.

実測値 (%): C, 59.43; H, 6.71; N, 17.09.

実施例 59 : (*R*)-8-ベンジル-2-(2-カルボキシエチル)-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 59)

参考例 31 で得られた化合物 B21 (1.00 g, 3.78 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (860 mg, 5.67 mmol, 1.5 当量) にピリジン (10 mL) を加えて 9 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、水を加えてクロロホルムで分液した。得られた水層を減圧乾固し、エタノールを加えて濾過した。得られた濾液を濃縮し、粗生成物を得た。これを HP-22 により脱塩し、(*R*)-8-(2-カルボキシエチル)-6-[2-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ]-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (1.05 g, 70 %) を得た。冷却したメタノール (50 mL) に塩化チオニル (732 μ L, 10.0 mmol, 4.0 当量) を加えた溶液に得られたカルボン酸 (1.00 g, 2.51 mmol) を加え、室温に昇温し、15 時間攪拌した。反応液を濃縮し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分液した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~95 : 5) で精製し (*R*)-6-[2-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ]-8-(2-メトキシカルボキシエチル)-3-(*n*-プロピル)-7*H*-プリン-2(3*H*)-オン (500 mg, 48 %) を得た。得られたエステル体 (250 mg, 0.61 mmol) に塩化チオニル (1 mL) を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。過剰の試薬を減圧留去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。反応液を分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製し、(*R*)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシカルボキシエチル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (260 mg, 99 %) を得た。エステル体 (180 mg, 0.46 mmol) にメタノール (4 mL) と 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を 4 mol/L 塩酸で pH 3 に調整した。析出した固形物を濾取し、標記化合物 (140 mg, 80 %) を得た。

融点 : 274-276 °C (メタノール-水)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.86 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.60-1.68 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.81-3.01 (m, 4H), 3.63 (dd, 1H, *J* = 11.0, 6.8 Hz), 3.80-3.96 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H).

IR (KBr) 1720, 1705, 1686 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 382 (M⁺+1).

元素分析 ; C₂₀H₂₃N₅O₃ · 1.8 H₂O として

計算値 (%) : C, 58.04; H, 6.48; N, 16.92.

実測値 (%) : C, 58.24; H, 6.11; N, 17.14.

実施例 60 : (*S*)-8-(*tert*-ブチル)-7,8-ジヒドロ-2-(1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル)-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 60)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 32 で得られた化合物 B22 (19 mg, 0.049 mmol) と (*S*)-*tert*-ブチルアラニノール (9 mg, 0.077 mmol, 1.5 当量) から標記化合物 (3 mg, 14 %) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.07 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.78-3.03 (m, 4H), 3.81-3.98 (m, 2H), 4.01-4.30 (m, 5H), 11.4 (brs, 1H).

TOF-MS: *m/z* 437 (M⁺+1).

実施例 61 : (*R*)-8-ベンジル-2-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 61)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 33 で得られた化合物 B23 (1.00 g, 2.46 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (557 mg, 3.69 mmol, 1.5 当量) から標記化合物のフリー体を得、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化し、標記化合物 (580 mg, 48 %) を得た。

融点 : 204-205 °C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.72-1.80

(m, 4H), 2.09-2.15 (m, 2H), 2.84-3.05 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H, $J = 14.2, 7.6$ Hz), 3.23 (dd, 1H, $J = 4.6, 14.2$ Hz), 4.03-4.27 (m, 6H), 4.73 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 11.3 (brs, 1H), 13.9 (brs, 1H).

IR (KBr) 2941, 1720, 1682, 744 cm^{-1}

EI-MS: m/z 492 (M^+).

元素分析 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 60.88; H, 7.08; N, 15.78.

実測値 (%): C, 60.85; H, 7.21; N, 15.47.

実施例 62 : (*R*)-2-[*trans*-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 62)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 34 で得られた化合物 B24 と (*R*)-フェニルアラニノールから付加体を得、付加体 (600 mg, 1.11 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、水酸化パラジウム (600 mg, 10% on carbon) とギ酸アンモニウム (400 mg, 10.8 mmol, 10.0 当量)を加え、60 °Cに加熱して 2 時間攪拌した。反応系を室温まで冷却後、セライトを用いて濾過し、得られた濾液を濃縮した。残渣に少量の水と炭酸水素ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 84 : 8 : 8) で精製し、標記化合物 (150 mg, 32 %) を得た。

融点 : 70-71 °C (クロロホルム-メタノール)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.88-1.39 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.54-2.17 (m, 9H), 2.54 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.66 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H, $J = 11.0, 6.8$ Hz), 3.95-4.16 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 5H).

IR (KBr) 2927, 1695, 1660, 746, 702 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 421 (M^{++1}).

実施例 63 : (*R*)-2-[*trans*-4-(アセトアミドメチル)シクロヘキシル]-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩

(化合物 63)

実施例 62 で得られた化合物 62 (50 mg, 0.119 mmol) を塩化メチレン (500 μ L) に溶解させ、無水酢酸 (11 μ L, 0.119 mmol, 1.0 当量) とピリジン (10 μ L, 0.120 mmol, 1.0 当量) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応系に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~98 : 2) で精製し、標記化合物のフリー体 (50 mg) を得た。フリー体を 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化してエタノールで再結晶し、標記化合物 (51 mg, 86 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.01-1.09 (m, 2H), 1.58-2.18 (m, 9H), 2.00 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, $J = 10.3, 5.8$ Hz), 3.94-4.07 (m, 4H), 5.82 (brt, 1H), 7.13-7.17 (m, 5H), 7.60 (brs, 1H).

IR (KBr) 3244, 2925, 1716, 1668, 1637, 752 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 463 (M^++1).

元素分析 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として:

計算値 (%): C, 59.36; H, 7.28; N, 15.98.

実測値 (%): C, 59.42; H, 7.20; N, 15.63.

実施例 64 : (*R*)-8-ベンジル-2-エチルチオメチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*d*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 64)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 35 で得られた化合物 B25 (1.00 g, 3.36 mmol) と (*R*)-フェニルアラニノール (770 mg, 5.09 mmol, 1.5 当量) から標記化合物のフリー体を得、フリー体とフマル酸から標記化合物 (139 mg, 10 %) を白色結晶として得た。

融点 : 178-180 $^{\circ}\text{C}$ (メタノール-アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.31 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.78 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.66 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.00 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.9$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 13.8, 4.9$ Hz), 3.87 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, $J = 11.6, 6.6$ Hz), 4.07

(t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 11.6, 9.6$ Hz), 4.70 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.24-7.36 (m, 5H).

IR (KBr) 1713, 1680, 1655, 1574, 1362, 1273 cm^{-1}

EI-MS : m/z 384 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.5 \text{ C}_4 \text{ H}_4 \text{ O}_4 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 59.60; H, 6.18; N, 15.80.

実測値 (%) : C, 59.44; H, 6.08; N, 16.05.

実施例 65 : (*R*)-8-ベンジル-2-エチルスルホニルメチル-7,8-ジヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 65)

実施例 64 で得られた化合物 64 (593 mg, 1.55 mmol) をメタノール (20 mL) と水 (5 mL) に溶解させ、OXONE® (3.80 g, 6.18 mmol, 4.0 当量) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応系に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~98 : 2) で精製し、標記化合物のフリー体を得た。フリー体とフマル酸から標記化合物 (311 mg, 49 %) を白色結晶として得た。

融点 : 180-182 °C (酢酸エチル)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.03 (dd, 1H, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 13.9, 5.6$ Hz), 3.24 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J = 11.9, 4.6$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 11.9, 9.6$ Hz), 4.46 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H).

IR (KBr) 1720, 1687, 1657, 1560, 1315, 1119 cm^{-1}

EI-MS : m/z 416 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 54.74; H, 5.77; N, 14.33.

実測値 (%) : C, 54.76; H, 5.85; N, 14.51.

実施例 66 : (*R*)-1,8-ジベンジル-5-クロロ-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 66)

参考例 37 で得られた化合物 C2 (1.87 g, 4.05 mmol) に塩化チオニル (15.0 mL, 207 mmol, 51 当量) を加えて 60 °C で 1 時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧濃縮、さらにトルエン共沸し、残渣にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウムを注意深く加えて室温下 30 分間攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 90 : 10) で精製し、標記化合物 (1.87 g, 99 %) を得た。

融点 : 124-125 °C (酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.51-1.63 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 6H), 2.73 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.3 Hz), 3.01 (quin, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.08 (dd, 1H, *J* = 13.5, 5.1 Hz), 3.83 (dd, 1H, *J* = 11.2, 6.9 Hz), 4.04 (dd, 1H, *J* = 11.2, 10.2 Hz), 4.57 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.62 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.10-7.38 (m, 10H).

IR (KBr) 1684, 1498, 1454, 1377, 1333 cm⁻¹

EI-MS : *m/z* 444 (*M*⁺+1).

実施例 67 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-5-(*n*-プロピルアミノ)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 67)

実施例 66 と同様の方法により、参考例 44 で得られた化合物 C10 から (*R*)-8-ベンジル-5-クロロ-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 67a) を得た。化合物 67a (200 mg, 0.244 mmol) に *n*-プロピルアミン (2 mL) を加えて 3 時間加熱還流下攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5、クロロホルム : 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液 = 95 : 5) で精製し、標記化合物 (183 mg, 99 %) を褐色固体として得た。

融点 : 108-110 °C (クロロホルム-メタノール)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.58-1.95 (m, 8H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.2 Hz), 2.97 (dd, 1H, *J* = 14.0, 7.6

Hz), 3.22 (q, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.40 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.08 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H, 7.11-7.27 (m, 5H).

IR (CHCl₃) 3018, 1693, 1574, 1556, 1367 cm⁻¹

EI-MS : m/z 377 (M⁺⁺¹).

実施例 68 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-5-(2-ピペリジノエチルアミノ)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン (化合物 68)

実施例 67 で得られる化合物 67a (100 mg 0.240 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、2-ピペリジノエチルアミン (61 μ L, 0.480 mmol, 2.0 当量) と *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (344 μ L, 0.960 mmol, 4.0 当量) を加え、80 °Cで 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 90 : 10、クロロホルム : 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液 = 90 : 10) で精製した。ジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取後乾燥し、標記化合物 (110 mg, 94 %) を白色結晶として得た。

融点 : 154-156 °C (ジイソプロピルエーテル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.48-2.06 (m, 14H), 2.38-2.46 (m, 4H), 2.56 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.84 (dd, 1H, $J = 13.8, 8.1$ Hz), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.49 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.71 (dd, 1H, $J = 10.0, 6.8$ Hz), 3.92 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 4.53 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H).

IR (CHCl₃) 1682, 1568, 1556, 1531 cm⁻¹

EI-MS : m/z 446 (M⁺⁺¹)

実施例 69 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-5-(1-ピロリジニル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン (化合物 69)

実施例 67 と同様の方法により、化合物 67a (296 mg, 0.361 mmol) とピロリジン (2 mL) から標記化合物 (50 mg, 36 %) を褐色固体として得た。

融点 : 202-204 °C (クロロホルム-メタノール)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.69-2.00 (m, 10H), 2.12-2.19 (m, 2H), 3.00 (dd,

^1H , $J = 13.8, 7.8 \text{ Hz}$) ,2.95-3.31 (m, 2H) ,3.54-3.62 (m, 4H), 4.27 (dd, 1H, $J = 10.5, 6.2 \text{ Hz}$), 4.48 (t, 1H, $J = 10.5 \text{ Hz}$), 4.67 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H).

IR (CHCl_3) 1713, 1681, 1556, 1520 cm^{-1}

EI-MS : m/z 389 (M^{++1})

実施例 70 : (*R*)-8-ベンジル-2-(*tert*-ブチル)-5-エトキシ-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 70)

実施例 66 と同様の方法により、参考例 43 で得られた化合物 C8 から環化体を得、環化体 (4.88 g, 14.3 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に 21%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (30 mL, 93.0 mmol, 6.5 当量) を加え、70 °C で 3 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで再結晶を行い、標記化合物 (2.67 g, 54 %) を白色結晶として得た。

融点 : 220-222 °C (酢酸エチル)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.41 (s, 9H), 2.80 (dd, 1H, $J = 13.9, 7.9 \text{ Hz}$), 3.11 (dd, 1H, $J = 13.9, 6.3 \text{ Hz}$), 3.71 (dd, 1H, $J = 11.3, 7.3 \text{ Hz}$), 3.99 (dd, 1H, $J = 11.3, 9.9 \text{ Hz}$), 4.48 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.55 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H).

IR (KBr) 1678, 1668, 1655, 1558, 1539, 1431, 1350 cm^{-1}

EI-MS : m/z 351 (M^+).

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 67.66; H, 7.21; N, 19.72.

実測値 (%) : C, 67.70; H, 7.37; N, 19.62.

実施例 71 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-5-(3-メチルチオプロピルオキシ)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 71)

実施例 67 で得られる化合物 67a (240 mg, 0.585 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、2-メチルチオプロパノール (1 mL) と水素化ナトリウム (34%鉱油 含有) (88 mg, 2.34 mmol) を加えた後、さらに化合物 67a (240 mg, 0.585 mmol) を加えて 100 °C で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、

水で 2 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製し、標記化合物 (100 mg, 40 %) を褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.68-2.18 (m, 10H), 2.11 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.8$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 13.8, 4.9$ Hz), 3.31 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.9, 6.8$ Hz), 4.25 (t, 1H, $J = 11.3$ Hz), 4.61 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 4.64 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H)

IR (CHCl_3) 1702, 1579, 1538, 1417, 1371 cm^{-1}

EI-MS : m/z 424 ($\text{M}^{+}+1$)

実施例 72 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-5-(3-メチルスルホニルプロピルオキシ)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン (化合物 72)

実施例 65 と同様の方法により、実施例 71 で得られた化合物 71 (80 mg, 0.190 mmol) から標記化合物 (25 mg, 29 %) を褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.67-2.06 (m, 8H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.83 (dd, 1H, $J = 7.0, 14.0$ Hz), 2.94 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.12-3.23 (m, 3H), 3.80 (dd, 1H, $J = 7.0, 11.3$ Hz), 4.03 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz), 4.40 (m, 1H), 4.61 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 7.20-7.37 (m, 5H)

IR (CHCl_3) 1693, 1681, 1539, 1311, 1136 cm^{-1}

EI-MS : m/z 456 ($\text{M}^{+}+1$)

実施例 73 : (*R*)-8-ベンジル-2-(*tert*-ブチル)-7,8-ジヒドロ-5-メチルチオ-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン (化合物 73)

実施例 66 と同様の方法により、参考例 43 で得られた化合物 C9 (3.30 g, 8.90 mmol) から標記化合物 (1.12 g, 36 %) を白色結晶として得た。

融点 : 171-174 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.9$ Hz), 3.11 (dd, 1H, $J = 13.8, 5.8$ Hz), 3.73 (dd, 1H, $J = 10.2, 6.9$ Hz), 4.00 (t, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.59 (dq, 2H, $J = 9.9, 6.9$ Hz), 7.23-7.36 (m, 5H).

IR (KBr) 1670, 1518, 1501, 1408, 1344 cm^{-1}

EI-MS : m/z 354 ($M^{+}+1$).

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 63.91; H, 6.60; N, 19.61.

実測値 (%) : C, 63.70; H, 6.54; N, 19.89.

実施例 74 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-5-エチル-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 74)

実施例 67 で得られる化合物 67a (82 mg, 0.20 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、1 mol/L エチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を加えて 60 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌した後、酢酸エチルを加え、水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を濃縮後、ジクロロメタンとジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、標記化合物 (40 mg, 58 %) を白色固体として得た。

融点 : 187-189 °C (ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテル)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.64-2.10 (m, 8H), 2.62 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.77 (dd, 1H, $J=13.8, 5.9$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J=13.8, 6.8$ Hz), 3.23 (q, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 5H).

IR (CHCl_3) 1680, 1539, 1417, 1338 cm^{-1}

EI-MS : m/z 348 ($M^{+}+1$)

実施例 75 : (*R*)-8-ベンジル-5-シアノ-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン (化合物 75)

実施例 67 で得られた化合物 67a (217 mg, 0.529 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、炭酸セシウム (245 mg, 0.750 mmol, 1.5 当量)、シアン化カリウム (39 mg, 0.600 mmol, 1.2 当量) を加えて 100 °C で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、標記化合物 (125 mg, 73 %) を黄色固体として得た。

融点 : 140-142 °C (水)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.65-2.07 (m, 8H), 2.79-2.94 (m, 2H), 3.19 (q, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.94-4.04 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 5H).

IR (CHCl₃) 2246, 1664, 1454, 1421, 1388 cm⁻¹

EI-MS : *m/z* 345 (M⁺⁺¹)

実施例 76 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-5-(1*H*-テトラゾール-5-イル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン (化合物 76)

実施例 75 で得られた化合物 75 (69 mg, 0.200 mmol) を 1-メチル-2-ピロリジノン (1 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (52 mg, 0.800 mmol, 4.0 当量)、塩化アンモニウム (42 mg, 0.800 mmol, 4.0 当量) を加えて 120 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、標記化合物 (64 mg, 83 %) を白色固体として得た。

融点 : 268-270 °C (水)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.69-2.08 (m, 8H), 3.07 (dd, 1H, *J* = 13.8, 4.9 Hz), 3.12 (dd, 1H, *J* = 13.8, 7.3 Hz), 3.28 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 10.9 (brs, 1H), 13.8 (brs, 1H)

IR (CHCl₃) 1703, 1556, 1410, 1385 cm⁻¹

EI-MS : *m/z* 388 (M⁺⁺¹)

実施例 77 : (*R*)-8-ベンジル-4-カルボキシメチル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 77)

実施例 66 で得られた化合物 66 (1.87 g, 4.21 mmol) を 1,4-ジオキサン溶液 (30 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えて 70 °C で 3 時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣に濃塩酸を加えて中和し、析出する結晶を濾取後、水で洗浄乾燥し、(*R*)-1,8-ジベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 77a) (1.61 g, 90 %) を得た。化合物 77a (500 mg, 1.08 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に溶解し、炭酸カリウム (192 mg, 1.41 mmol, 1.2 当量)、プロモ酢

酸メチルエステル (140 μ L, 1.41 mmol, 1.2 当量) を加えて室温で 12 時間撈拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 90 : 10) で精製し、(*R*)-1,8-ジベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-メトキシカルボニルメチル-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 77b) (400 mg, 69 %) を得た。化合物 77b (850 mg, 1.71 mmol) を、実施例 40 の付加体 40a から化合物 40 を得たのと同様の方法により (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-メトキシカルボニルメチル-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 77c) (220 mg, 29 %) を得た。化合物 77c (200 mg, 0.49 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・水和物 (0.04 g, 0.98 mmol) を加えて室温で 2.5 時間撈拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸で pH 3 に調整し、得られた固体をエタノールで洗浄し、濾取し、標記化合物 (180 mg, 93 %) を得た。

融点 : 280 °C (分解)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.59-1.96 (m, 8H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.88 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.45-4.54 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H).

IR (KBr) 1716, 1704, 1687 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 394 (M⁺+1).

元素分析 ; C₂₁H₂₃N₅O₃ · 2 H₂O として:

計算値 (%): C, 58.73; H, 6.34; N, 16.31.

実測値 (%): C, 58.90; H, 6.25; N, 16.33.

実施例 78 : ((*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-4,5,7,8-テトラヒドロ-5-オキソ-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-4-イル)-*N*-プロピルアセトアミド (化合物 78)

実施例 77 で得られた化合物 77 (50 mg, 0.127 mmol) を水 (1 mL)、1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解し、*n*-プロピルアミン (14 μ L, 0.176 mmol, 1.4 当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (24 mg, 0.127

mmol, 1.0 当量) を加えて室温で 4 日間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 ~ 90 : 10) で精製し、標記化合物 (25 mg, 45 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.63-2.02 (m, 8H), 2.78 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.06 (m, 1H), 3.24 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J = 10.2, 7.0$ Hz), 3.84 (m, 1H), 3.94 (t, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.71 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H).

IR (KBr) 3301, 2913, 1697, 1685, 1662, 1654 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 435 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 79 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-[3-(2-オキサゾリジノン-3-イル)プロピル]-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 0.5 フマル酸塩 (化合物 79)

実施例 77 で得られた化合物 77a (130 mg, 0.332 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、炭酸カリウム (138 mg, 1.00 mmol, 3.0 当量) を加えて室温で 1 時間攪拌後、EP公開公報 747356 (特表平8-337570号) 記載の方法で調製した 3-(3-クロロプロピル)-2-オキサゾリジノン (122 mg, 0.750 mmol, 2.3 当量) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を加えて、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 5) で精製し、付加体 (170 mg, 99 %) を得た。以降、実施例 40 の付加体 40a から化合物 40 を得たのと同様の方法で脱ベンジル化し、さらに得られた残渣にフマル酸、メタノールを加えて濃縮後、アセトンとジエチルエーテルより結晶化を行い、標記化合物 (30 mg, 39 %) を白色結晶として得た。

融点 : 210-212 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H, $J = 13.8, 8.6$ Hz), 3.27 (m, 2H), 3.36 (t, 2H,

$J = 6.7$ Hz), 3.62 (dd, 2H, $J = 8.9, 7.1$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 11.9, 6.7$ Hz), 4.14 (m, 3H), 4.35 (dd, 2H, $J = 8.9, 7.1$ Hz), 4.71 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.52 (s, 2H).

IR (KBr) 1738, 1722, 1672, 1581, 1371 cm^{-1}

元素分析 : $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.5 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 61.23; H, 6.28; N, 15.87.

実測値 (%) : C, 61.38; H, 6.35; N, 15.86.

実施例 80 : (*R*)-2-シクロペンチル-8-(4-フルオロベンジル)-7,8-ジヒドロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 80)

参考例 38 で得られた化合物 C3 に塩化チオニルを加え、実施例 66 と同様の方法により環化体を得た。得られた環化体から、実施例 77 の化合物 66 から化合物 77a を得たのと同様の方法により加水分解体を得た。得られた加水分解体 (590 mg, 1.33 mmol) と 2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2*H*-ピラン (400 μL , 2.65 mmol, 2.0 当量) から、実施例 79 と同様の方法により付加体 (0.56 g, 74 %) を得、残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸・一水和物を加えて 60 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮し、直接シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 ~ 97 : 3) で精製した後、実施例 40 の付加体 40a から化合物 40 を得たのと同様の方法で、標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体に 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (2 mL) とメタノール (2 mL) を加えて濃縮した後、アセトンとジエチルエーテルで結晶化させ、標記化合物 (210 mg, 49 %) を白色固体として得た。

融点 : 165-167 °C (アセトン-ジエチルエーテル)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.72 (m, 2H), 1.74-1.91 (m, 4H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.83 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.07 (quin, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.73 (dd, 2H, $J = 10.2, 5.6$ Hz), 3.91-4.09 (m, 3H), 4.32 (t, 2H, $J = 4.3$ Hz), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 2H).

IR (KBr) 1716, 1701, 1695, 1684, 1589, 1508, 1219 cm^{-1}

EI-MS : m/z 398 ($\text{M}^+ + 1$).

元素分析 : $C_{21}H_{24}FN_5O_2 \cdot 1.0 HCl \cdot 0.5 H_2O$ として

計算値 (%) : C, 56.95; H, 5.92; N, 15.81.

実測値 (%) : C, 56.99; H, 6.01; N, 15.49.

実施例 81 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 81)

実施例 77 で得られた化合物 77c (670 mg 1.65 mmol) をテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解し、氷冷下、メチルマグネシウムブロミド (2.75 mL, 3.0 mol/L ジエチルエーテル溶液, 5.0 当量) を加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温に昇温し、10 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1) で精製し、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化して溶媒を留去後、酢酸エチルで再結晶し、標記化合物 (460 mg, 68 %) を得た。

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.67-1.93 (m, 8H), 2.96-3.09 (m, 1H), 3.26 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.93-4.34 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 7.19-7.39 (m, 5H).

IR (KBr) 2968, 1685, 1662, 1654, 1546, 1496 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 408 ($M^+ + 1$)

元素分析 : $C_{23}H_{29}N_5O_2 \cdot HCl$ として

計算値 (%) : C, 61.97; H, 6.83; N, 15.71.

実測値 (%) : C, 61.95; H, 6.90; N, 15.45.

実施例 82 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1*H*-イミダゾ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 82)

実施例 77 で得られた化合物 77a と 2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロ-2*H*-ピランから得た付加体 (190 mg, 0.340 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水酸化パラジウム (20 mg, 10% on carbon) とギ酸アンモニウム (230 mg,

3.42 mmol) を加え、50 °Cで 3 時間攪拌した。反応液を濾過助剤を用いて濾過し、得られた濾液を濃縮した。残渣に水とクロロホルムを加えて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を分取薄相シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、脱ベンジル体 (0.11 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、1 mol/L 塩酸 (1 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた油状物質を分取薄相シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、標記化合物のフリー体を得た。得られた油状物をジオキサン (1 mL) に溶解し、4 mol/L 塩酸-ジオキサン溶液を加え、塩酸塩化した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチルとヘキサンにより結晶化し、標記化合物 (40 mg, 27 %) を得た。

融点 : 187-188 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.64-2.07 (m, 10H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.53 (brt, 2H, *J* = 5.3 Hz), 3.64-3.71 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.26 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz), 7.07-7.17 (m, 5H).

IR (KBr) 2787, 1718, 1683, 744, 727, 696 cm⁻¹

FAB-MS : *m/z* 384 (*M*⁺+1).

元素分析 ; C₂₂H₂₆N₅O₂ · HCl · 0.5H₂Oとして:

計算値 (%): C, 60.34; H, 6.44; N, 15.99.

実測値 (%): C, 60.10; H, 6.68; N, 15.54.

実施例 83 : (*R*)-8-ベンジル-2-(*tert*-ブチル)-7,8-ジヒドロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 83)

参考例 41 で得られた化合物 C6 を用いて、実施例 66 と同様の方法により環化体を得、実施例 77 の 化合物 66 から化合物 77a を得たのと同様の方法により、(*R*)-1,8-ジベンジル-2-(*tert*-ブチル)-7,8-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 83a) を得た。以降、実施例 82 と同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, J = 13.8, 6.8 Hz), 2.99 (dd, 1H, J = 13.8, 7.3 Hz), 3.47 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 11.3, 6.6 Hz), 4.10 (dd, 1H, J = 11.3, 9.7 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.47 (m, 1H), 4.70 (brs, 2H), 7.16-7.34 (m, 5H).

EI-MS : m/z 382 ($M^{+}+1$).

実施例 84 : 1-((*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-4,5,7,8-テトラヒドロ-5-オキソ-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-4-イル) ブタン-3-オン エチレンアセタール (化合物 84)

実施例 79 と同様の方法により、実施例 77 で得られた化合物 77a (500 mg) と 2-(2-ブロモエチル)-2-メチル-1,3-ジオキソランから標記化合物 (400 mg, 76 %) を得た。

融点 : 200-201 °C (酢酸エチル)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.72-1.88 (m, 6H), 2.10-2.18 (m, 4H), 2.99 (dd, 1H, J = 13.8, 7.6 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 13.8, 4.5 Hz), 3.28 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 4H), 4.06 (dd, 1H, J = 11.9, 6.8 Hz), 4.16-4.25 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 11.4 (brs, 1H).

IR (KBr) 1718, 1683, 1591 cm⁻¹

TOF-MS : m/z 450 ($M^{+}+1$).

元素分析 ; C₂₅H₃₁N₅O₃ · 0.5 H₂O として:

計算値 (%): C, 65.48; H, 7.03; N, 15.27.

実測値 (%): C, 65.28; H, 7.06; N, 15.10.

実施例 85 : (*R*)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*j*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 85)

実施例 84 で得られた化合物 84 (1.20 g, 2.67 mmol) をアセトン (50 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸・水和物 (60 mg, 0.320 mmol, 0.12 当量) を加え、80 °C で 3 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフラン (32 mL) と 1 mol/L 塩酸 (32 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留

去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 8 に調整し、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、ケトン体 (400 mg, 37 %) を得た。ケトン体 (400 mg, 0.990 mmol) をテトラヒドロフラン (14 mL) に溶解し、氷冷下、メチルマグネシウムブロミド (2.43 mL, 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液) を加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に昇温し、10 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製し、標記化合物のフリー体を得た。フリー体を 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液で塩酸塩化して溶媒を留去後、酢酸エチルで再結晶し、標記化合物 (230 mg, 51 %) を得た。

融点 : 206-207 °C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 6H), 1.72-1.93 (m, 8H), 2.04-2.20 (m, 2H), 3.00 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.6$ Hz), 3.23 (dd, 1H, $J = 13.8, 4.7$ Hz), 3.28 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, $J = 12.0, 6.5$ Hz), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 11.5 (brs, 1H).

IR (KBr) 2981, 1718, 1654 cm^{-1}

TOF-MS : m/z 422 (M^++1).

元素分析 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として:

計算値 (%): C, 61.02; H, 7.17; N, 14.82.

実測値 (%): C, 61.09; H, 7.27; N, 14.82.

実施例 86 : (*R*)-8-ベンジル-2-(*tert*-ブチル)-7,8-ジヒドロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1*H*-イミダゾ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン 塩酸塩 (化合物 86)

実施例 79 と同様の方法により、実施例 83 で得られた化合物 83a と 2-(2-ブロモエチル)-2-メチル-1,3-ジオキサランからジオキサラン体を得た。その後、

実施例 85 と同様の方法により、ジオキソラン体 (90 mg, 0.220 mmol) から標記化合物 (40 mg, 55 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.94 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 13.5, 7.0$ Hz), 3.00 (dd, 1H, $J = 13.5, 6.8$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $J = 11.3, 6.8$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 11.3, 9.7$ Hz), 4.23 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.41-4.52 (m, 3H), 7.17-7.37 (m, 5H).

EI-MS : m/z 410 ($M^+ + 1$).

実施例 87 : (*R*)-9-ベンジル-2-エトキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-ピリミジノ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン (化合物 87)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 22 で得られた化合物 B12 (95 mg, 0.340 mmol) と参考例 11 で得られた化合物 A12 (90 mg, 0.561 mmol, 1.6 当量) から標記化合物 (22 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.84 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.85 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.9$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 13.7, 6.6$ Hz), 3.64 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.77-3.95 (m, 2H), 4.14 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.28 (m, 1H), 4.58 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.63 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 7.17-7.34 (m, 5H).

EI-MS : m/z 382 ($M^+ + 1$).

実施例 88 : 8-ベンジル-2-エトキシメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4-(*n*-プロピル)-1*H*-ピリミジノ [2,1-*i*] プリン-5(4*H*)-オン フマル酸塩 (化合物 88)

実施例 45 と同様の方法により、参考例 22 で得られた化合物 B12 (200 mg, 0.710 mmol) と参考例 12 で得られた化合物 A13 (220 mg, 1.33 mmol, 1.9 当量) から標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体とフマル酸から標記化合物 (25 mg, 4 %) を白色結晶として得た。

融点 : 152-157 °C (酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.81 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.40 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, $J = 14.2$,

9.6 Hz), 3.45 (dd, 1H, $J = 13.8, 9.9$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 14.2, 6.9$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.44 (brd, 1H, $J = 11.6$ Hz), 4.67 (s, 2H), 6.87 (s, 4H), 7.16-7.37 (m, 5H).

IR (KBr) : 1713, 1662, 1605, 1568, 1379, 1362, 1296, 1265, 1111 cm^{-1}

EI-MS : m/z 382 (M^{++1}).

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1.0 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値 (%) : C, 60.35; H, 6.28; N, 14.08.

実測値 (%) : C, 60.57; H, 6.79; N, 14.12.

実施例 89 : 2-シクロペンチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4-(*n*-プロピル)-8-(3-ピリジル)-1*H*-ピリミジノ[2,1-*i*]プリン-5(4*H*)-オン (化合物 89)

実施例 45 と同様の方法により、化合物 B1 (200 mg, 0.680 mmol) と参考例 13 で得られた化合物 A14 (210 mg, 1.40 mmol, 2.0 当量) から標記化合物 (42 mg, 12 %) を得た。

融点 : 190-195 $^{\circ}\text{C}$ (アセトン-ジエチルエーテル)

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.61-1.89 (m, 8H), 2.09 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.14-3.30 (m, 2H), 3.51-3.81 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 2H), 4.60 (brd, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 7.9, 4.8$ Hz) 7.55 (brd, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.55-8.59 (m, 2H).

IR (KBr) : 1686, 1645, 1605, 1564, 1504 cm^{-1}

EI-MS : m/z 379 (M^{++1}).

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 65.71; H, 6.98; N, 21.89.

実測値 (%) : C, 65.59; H, 6.91; N, 21.73.

製剤例 1 : 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

処方	化合物 2	20 mg
	ラクトース	143.4 mg

馬鈴薯でんぷん	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
<hr/>	
	200 mg

製剤例 2：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

処方 化合物 9	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml
<hr/>	
	2.00 ml

試験例 1：急性毒性試験

試験化合物をdd系マウス〔オス体重 20 ± 1 g (n=3)〕に経口投与した。最少致死量 (MLD) は投与 7 日後の死亡率を測定して判定した。その結果、化合物 2 の MLD は > 500 mg/kg (マウス、po) であり、本発明の化合物の安全性が確認できた。

試験例 2：培養 β 細胞におけるインスリン分泌促進活性

宮崎らによって報告された (エンドクリノロジー、127 巻、126-131 頁、1990 年) 株化された膵 β 細胞 MIN6 細胞は、インスリン含量およびグルコース刺激によるインスリン分泌量が生体内の膵 β 細胞に近く、グルコース濃度に応答してインスリン分泌が上昇する点において生体内の膵 β 細胞の性質をよく保存している (上記文献およびダイアベトロジア、36 巻、1139-1145 頁、1993 年)。また、MIN6 細胞は、糖尿病治療薬として用いられているスルホニルウレア剤、例えばグリベンクラミドに応答して、インスリン分泌が促進される (セルラー・シグナリング、5 巻、777-786 頁、1993 年)。

上記 MIN6 細胞の培養、および MIN6 細胞を用いたインスリン分泌試験は、ダイアベトロジア、36 巻、1139-1145 頁、1993 年に記載されている方法に従って行っ

た。14.5mmol/Lグルコース存在下において、化合物がインスリン分泌活性に与える影響は以下のようにして集めた細胞培養上清中のインスリン量を測定することにより求めた。24ウェルプレートで培養したMIN6細胞を、2 mmol/L グルコースを含む緩衝液A [119 mmol/L 塩化ナトリウム, 4.74 mmol/L 塩化カリウム, 2.54 mmol/L 塩化カルシウム, 1.19 mmol/L 硫酸マグネシウム, 1.19 mmol/L リン酸二水素カリウム, 10 mmol/L 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、0.1 %牛血清アルブミン pH 7.3] 1mLを用いて2回洗浄した後、1 mLの2 mmol/L グルコースを含む緩衝液A中、37°Cで45分間孵置した。孵置後、培養上清を、各種濃度の試験化合物および2 mmol/Lグルコースを含む緩衝液A (0.9 mL) と交換し、さらに、37°Cで15分間孵置した。これに127 mmol/L のグルコースを含む緩衝液A (0.1 mL) を加えることにより、MIN6細胞をグルコース刺激した (最終グルコース濃度: 14.5 mmol/L)。刺激後、さらに37°Cで45分間孵置し、培養上清を集めた。

一方、5 mmol/Lグルコース存在下において、化合物がインスリン分泌活性に与える影響は以下のようにして集めた細胞培養上清中のインスリン量を測定することにより求めた。24ウェルプレートで培養したMIN6細胞を、5 mmol/Lグルコースを含む緩衝液A (1 mL) を用いて2回洗浄した後、各種濃度の試験化合物および5 mmol/L グルコースを含む緩衝液A (0.9 mL) と交換した。この後、37°Cで45分間孵置し (最終グルコース濃度: 5 mmol/L)、培養上清を集めた。

培養上清中に分泌された抗体反応性のインスリンは1%牛血清アルブミン、0.1 % Tween20、0.12%エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 2ナトリウム塩、0.1% アジ化ナトリウムを含むりん酸緩衝液で希釈した後、酵素免疫測定法、もしくは放射線免疫測定法により定量した。インスリン値はヒトインスリン量 (ng/mL) として示した。結果は、3~4例の平均値 (avg) およびスタンダードエラー値 (se) で示した。

結果を第2表に示す。

第2表

(14.5mmol/Lグルコース存在下)

化合物番号	薬物濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	インスリン分泌量 (ng/ml)	
		avg	se
なし	-	148.4	4.8
2	1.0	203.6	13.9
9	1.0	197.6	17.9
10	1.0	196.8	4.6
14	1.0	177.9	2.6
21	1.0	182.1	5.3
24	1.0	200.0	5.1
40	1.0	191.2	3.1
45	1.0	178.8	8.4
51	1.0	180.8	4.5
56	1.0	189.0	3.5
64	1.0	204.9	5.9
70	1.0	174.9	9.6
71	1.0	211.0	1.7
73	1.0	176.6	3.9
81	1.0	195.4	7.4
85	1.0	197.1	11.1
AY4166	10	195.1	4.3
グリベンクラミド	0.1	177.8	3.3

(5mmol/Lグルコース存在下)

化合物番号	薬物濃度 (mmol/L)	インスリン分泌量 (ng/ml)	
		avg	se
なし	-	51.2	11.3
2	10	86.3	8.2
9	10	74.0	7.6
10	10	74.9	3.8
14	10	66.4	2.6
21	10	74.8	5.5
24	10	71.8	8.7
40	10	56.7	2.4
45	10	69.9	4.9
51	10	79.2	2.7
56	10	56.2	2.1
64	10	61.2	2.0
70	10	57.0	2.5
71	10	107.7	9.1
73	10	63.3	2.2
81	10	83.1	2.3
85	10	53.6	1.1
AY-4166	10	170.8	4.2
グリベンクラミド	0.1	156.8	8.4

第2表により本発明化合物はインスリン分泌活性を有することが示された。また、第2表に示されるようにこれら化合物は低濃度のグルコース (5 mmol/L) 下では、10倍濃い濃度でも顕著な分泌促進活性はなかった。一方、比較対照として用いたグリベンクラミド (ファーマコセラピー、5巻、43頁、1985年) および AY-4166 (薬理と臨床、7巻、121頁、1997年) は低濃度グルコース下でも顕著な分泌促進活性を有した。

試験例 3：正常ラットグルコース負荷後の血糖上昇抑制作用

Wistar系雄性ラット (体重約 280 g) を24時間絶食した後、実験に供した。試験化合物を経口投与し、15分後にグルコース (2g/kg) を経口投与した。採血は、試験化合物投与前、グルコース負荷後 30、60、120、180分目に尾静脈より行い、血中グルコース濃度を簡易血糖測定装置で測定した。

結果を第3表に示す。

第3表

血漿中グルコース濃度 (mg/dl)							
化合物	投与量	n	0	30	60	120	180
	(mg/kg, po)						
コントロール	-	6	82±3.7	169±7.2	167±8.0	93±4.5	83±3.7
2	14	6	91±2.1	144±6.6*	156±5.7	90±5.7	82±4.2

有意差 ; *P<0.05 (Student's t-test or Aspin-Welch test)

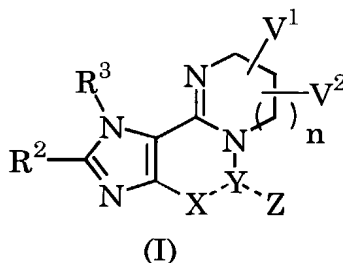
第3表から明らかなように、本発明化合物はグルコース負荷後30分目に血糖上昇抑制作用を示した。一方、空腹時には血糖降下作用は認められなかった。

産業上の利用可能性

本発明により、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用および血糖降下作用を有し、糖尿病治療剤などとして有用な縮合プリン誘導体を提供することができる。

請求の範囲

1. 式 (I)



{式中、 $X\cdots Y\cdots Z$ は $R^1N-C=O$ （式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す）または $N=C-W$ 〔式中、 W はハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、 $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する）、 $-OR^6$ （式中、 R^6 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）、 $-SR^{6a}$ （式中、 R^{6a} は前記 R^6 と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはシアノを表す〕を表し、 R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、ハロゲン、低級アルキルチオ、 $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ前記 R^4 および R^5 と同義である）、 $-CO_2H$ 、低級アルコキシカルボニル、 $-COHal$ （式中、 Hal はハロゲンを表す）、 $-CONR^9R^{10}$ （式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ前記 R^4 および R^5 と同義である）または $-CHO$ を表し、 R^3 は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコシアルキルを表し、 n は0～3の整数を表し、 V^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 V^2 は置換低級アルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

V¹が水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、かつ (a) X···Y···ZがR^{1a}N-C=O (式中、R^{1a}は前記R¹の定義中、置換低級アルキル以外の基を表す) を表し、R²が置換低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、ハロゲン、低級アルキルチオ、-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ前記と同義である)、-CO₂H、低級アルコキシカルボニル、-COHal (式中、Halは前記と同義である)、-CONR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である) または-CHOを表すか、(b) X···Y···ZがR¹N-C=O (式中、R¹は前記と同義である) を表し、R³が低級アルコシアルキルを表すか、(c) X···Y···ZがR^{1b}N-C=O (式中、R^{1b}は置換低級アルキルを表す) を表すか、(d) X···Y···ZがN=C-W (式中、Wは前記と同義である) を表し、R²が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、ハロゲン、低級アルキルチオ、-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ前記と同義である)、-CO₂H、低級アルコキシカルボニル、-COHal (式中、Halは前記と同義である)、-CONR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である) または-CHOを表すか、(e) X···Y···ZがN=C-W (式中、Wは前記と同義である) を表し、R³が低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは低級アルコシアルキルを表す場合、V²は低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表してもよい} で表される縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. X···Y···ZがR¹N-C=O (式中、R¹は前記と同義である) である請求の範囲1記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
3. R¹およびR²が置換もしくは非置換の低級アルキルであり、R³が水素原子である請求の範囲2記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
4. V¹またはV²の少なくとも一方が置換低級アルキルである請求の範囲2または3記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
5. V¹またはV²の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアラルキルである請求の範囲2または3記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

6. $X \cdots Y \cdots Z$ が $N=C-W$ （式中、 W は前記と同義である）である請求の範囲1記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
7. R^2 が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲6記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
8. V^1 または V^2 の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアラルキルである請求の範囲6または7記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
9. n が0である請求の範囲1～8のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
10. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
11. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の予防および／または治療剤。
12. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防および／または治療剤。
13. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖降下剤。
14. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するインスリン分泌促進剤。
15. 医薬の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
16. 糖尿病の予防および／または治療剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
17. 糖尿病合併症の予防および／または治療剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
18. 血糖降下剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
19. インスリン分泌促進剤の製造のための請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

20. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む糖尿病の予防および／または治療方法。

21. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む糖尿病合併症の予防および／または治療方法。

22. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血糖値の低下方法。

23. 請求の範囲1～9のいずれかに記載の縮合プリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むインスリン分泌促進方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D487/14, A61K31/519, A61K31/522, A61K31/5377, A61P3/10 //(C07D487/14, C07D233:58, C07D233:64, C07D239:58), (C07D487/14, C07D233:58, C07D233:64, C07D239:26) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D487/14, A61K31/519, A61K31/522, A61K31/5377 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 884318, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 December, 1998 (16.12.98) & WO, 98/15555, A1	1-19
A	EP, 423805, A2 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 24 April, 1991 (24.04.91) & US, 5270316, A & JP, 3-204880, A	1-19
A	EP, 390111, A2 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.), 03 October, 1990 (03.10.90) & US, 5064947, A & US, 5086176, A & JP, 2-289574, A	1-19
A	JP, 10-158267, A (Medi. Science Planning K.K.), 16 June, 1998 (16.06.98) (Family: none)	1-19
PA	WO, 00/01388, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 13 January, 2000 (13.01.00) & AU, 4396899, A	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 21 March, 2001 (21.03.01)	Date of mailing of the international search report 03 April, 2001 (03.04.01)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09160

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20 to 23 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D487/14, A61K31/519, A61K31/522, A61K31/5377, A61P3/10

// (C07D487/14, C07D233:58, C07D233:64, C07D239:58), (C07D487/14, C07D233:58, C07D233:64, C07D239:26)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D487/14, A61K31/519, A61K31/522, A61K31/5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 884318, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 16. 12月. 1998 (16. 12. 98) & WO, 98/15555, A1	1-19
A	EP, 423805, A2 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 24. 4月. 1991 (24. 04. 91) & US, 5270316, A & JP, 3-204880, A	1-19
A	EP, 390111, A2 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 3. 10月. 1990 (03. 10. 90) & US, 5064947, A & US, 5086176, A & JP, 2-289574, A	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 03. 01

国際調査報告の発送日

03.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則

4 P

7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-158267, A (株式会社メディサイエンスプランニング) 16. 6月. 1998 (16. 06. 98) (ファミリーなし)	1-19
P A	WO, 00/01388, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 13. 1月. 2000 (13. 01. 00) & AU, 4396899, A	1-19

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲20-23は、人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。